

Aus dem Säuglingsheim der Kantonalen Frauenklinik Zürich
(Vorstand: Prof. Dr. H. Willi)
und aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. Fischer)

Die Wirkung einiger Analeptica auf die Atmung der Frühgeborenen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Magdalena Hirsch-Müller
von Brienz (Kt. Bern)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Fischer
und Prof. Dr. G. Fanconi
Zürich 1949

Aus dem Säuglingsheim der Kantonalen Frauenklinik Zürich
(Vorstand: Prof. Dr. H. Willi)
und aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. Fischer)

Die Wirkung einiger Analeptica auf die Atmung der Frühgeborenen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Magdalena Hirsch-Müller
von Brienz (Kt. Bern)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Fischer
und Prof. Dr. G. Fanconi
Zürich 1949



Meinen
lieben
Eltern
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	7
1. Physiologische Grundlagen der Funktion des Atem- zentrums bei Neugeborenen	9
2. Versuchsbedingungen; Versuchsanordnung und Feh- lerquellen	11
B. Eigene Versuche	16
1. Versuchsgruppe mit Coramin	
a) Pharmakologie des Coramins	16
b) Die Auswertung der Versuchsergebnisse	16
c) Versuche mit höheren Coramindosen	17
d) Versuche mit niederen Coramindosen	18
2. Versuchsgruppe mit Coramin, Hexeton und NaCl physiol.	22
3. Versuchsgruppe	24
Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	38

A. Einleitung.

Die vorliegende Arbeit stellt einen Versuch dar, in dem noch wenig erforschten, praktisch sehr wichtigen Gebiet der Arzneimitteldosierung im Säuglingsalter zu einiger Klarheit zu gelangen.

Über die Wirkung der Pharmaka im Kindesalter bestehen sehr wenig systematische Untersuchungen. KRAMAR weist darauf hin, daß „die üblichen Dosen vieler Arzneimittel im Kindesalter unter dem Schwellenwert der Wirksamkeit liegen“, ferner, daß „die Unstimmigkeit verschiedener Lehrbücher hinsichtlich Dosierung eine Gefahr für das Kind in sich birgt. Sie bedeutet auch eine Gefahr für den Arzt, der bei Überschreiten der üblichen Dosen im Streitfall nicht gedeckt wäre. Es entbehrt die Dosologie in der Kinderheilkunde jeder wissenschaftlichen Grundlage, indem einfach schematisch eine gewichtsmäßige Ableitung vom Erwachsenen zur Dosierungsbasis genommen wird, ohne Rücksicht auf die verschiedene quantitative und qualitative Ansprechbarkeit im wachsenden Organismus. Man sollte die Wirksamkeit eines jeden Mittels für jedes Alter am Krankenbett einzeln feststellen.“

Über Salvarsan, Neosalvarsan, Ephetonin, Pernocton, Strychnin, Fiebermittel und Schlafmittel liegen bereits entsprechende Untersuchungen vor. Beiträge bestehen über Adrenalin, Atropin, Urotropin, Cardiazol, Opium und Pyramidon. Über die Wirkung der Analeptica bei asphyktischen und lebensschwachen Neugeborenen fehlen systematische Versuche fast vollständig. WIELAND (1915) empfiehlt Lobelin zur Verwendung bei der Apnoe der Neugeborenen. MILTNER (1932) hat an 40 Asphyxie-Fällen je 3 mg Lobelin subcutan mit 80% Erfolg angewendet, die Wirkung begann langsam nach 1 bis 5 Minuten. FIEGEL (1922) gab es zu 1—3 mg intramuskulär und MIKULICZ (1922) 3 mg subcutan bei Asphyxie nach Sectio caesarea. ECKSTEIN und ROMINGER empfehlen für Säuglinge und Kleinkinder allgemein 1—3 mg des kristall. Lobelin. hydrochlor. LANG (1925) warnt vor hohen Lobelin-Gaben, indem bei Asphyxie 0,75—3,0 mg intramuskulär oder subcutan Kieferklemme, Schnauzkrampf, ton. Krampf und zuletzt tetanische Zuckungen hervorrufen. PUPPEL (1942) verwendet bei blauer Asphyxie Lobelin oder Lobesym mit Cardiazol, bei blasser Asphyxie dazu eventuell intracardial Adrenalin. Beim Adrenalin wird in der Literatur zur Verwendung bei Asphyxie immer die intracardiale Injektion empfohlen. GLOSH (1924) verwendet 0,5 ccm der 1% Lösung, MIKULICZ (1922) $\frac{1}{2}$ mg Suprarenin mit Erfolg. WACKENFELDT (1925) injizierte 0,2—1,0 ccm 1% Adrenalin in 2 Fällen mit dauerndem, in

18 Fällen ohne oder mit nur vorübergehendem Erfolg. Beim Coffein fand HERZFELD (1923) ungünstige Stoffwechselbeeinflussung bei der therapeutisch notwendigen Dosis, indem Coffein im Gegensatz zum Erwachsenen beim Säugling zunächst Magen-Darmstörungen im Sinne von Erbrechen, häufigen und schleimigen Stühlen verursacht, bevor eine Anregung der Zirkulation und des ZNS (psychisches Benehmen) zustande kommt. HOFFMANN (1937) wendet zur Anregung des vasomotorischen Zentrums bei der Asphyxie Cardiazol mit Erfolg an. NEVINNY-STICKEL injiziert 1 ccm Cardiazol intravenös, aber langsam; er lehnt eine Erhöhung auf 2 ccm ab, dafür empfiehlt er eine Wiederholung von 1 ccm. V. BRÜCKE kritisiert die Cardiazol-Therapie von Nevinny und lehnt sie ab. POECK wendet bei intrauteriner Asphyxie als Frühmethode Cardiazol an. Es wird der Mutter intravenös oder intramuskulär oder direkt in den vorangehenden Teil des Kindes Cardiazol injiziert. Nach E. VOGI hat sich das Cardiazol bewährt, um auf dem Umweg über die Plazenta auf die Asphyxie einzuwirken. DORR hat gute Erfolge erzielt bei asphyktischen Kindern durch langsame Injektion von 2 ccm Cardiazol intravenös. Hiernach setzt durchschnittlich nach 25 Sekunden eine mindestens 4—5 Minuten lang anhaltende Verbesserung der kindlichen Herztöne ein. FECHT injiziert dem Säugling prophylaktisch Cardiazol nach Thymophysin, um die Asphyxie zu verhüten. HAUNE erzielte befriedigende Ergebnisse mit 0,01—0,015 g Neospiran. Dem Coramin wird eine große Wirksamkeit zugesagt. FIEGEL (1926) empfiehlt 1—2 ccm intramuskulär oder $\frac{1}{2}$ —2 ccm in die Nabelvene zu spritzen, während HOFFMANN (1937) 1 ccm intramuskulär und 1—1 $\frac{1}{2}$ ccm in die Nabelvene injiziert. HOME gab bei 15 Fällen 1—2 ccm intramuskulär, in schweren Fällen $\frac{1}{2}$ —1 ccm in die Nabelvene. Hier war der Erfolg erstaunlich rasch; noch während die Nadel in der Vene lag, erfolgte der erste Atemzug, auch wurde sofort Einsetzen des Herzschlages beobachtet. Er spricht von vereinzelter Niesreiz bei der intravenösen Injektion, der auf teilweiser Ausscheidung des Coramins auf die betreffenden Schleimhäute beruhen. MC. CORMICK empfiehlt neben dem O₂-Zelt alle 2 Stunden 0,1 ccm Coramin. Auch im Säuglingsheim arbeitet man mit kleinen Dosen, nämlich mit 0,1 und 0,2 ccm Coramin. KREISELMANN und NICHOLSON geben an, daß selbst große Dosen von Alphalobelin, Metrazol und Coramin, ob intravenös oder in die Carotis gespritzt keinen Einfluß auf die anoxische Apnoe ausüben.

Beim Coramin bestehen die größten Unterschiede in der Dosierung. Es ist offensichtlich, daß bei diesen so stark divergierenden Ansichten über die Wirkungsweise und Dosierung zentraler Analep-

tica bei der Asphyxie der Neugeborenen das Bedürfnis nach einer gewissen Abklärung der Verhältnisse besteht.

Wir haben uns deshalb zum Ziel gesetzt, die Wirkung einiger Analeptica bei der Asphyxie der Frühgeburt systematisch zu prüfen. Diese Prüfung erwies sich als bedeutend schwieriger, als wir anfänglich angenommen hatten. Wir mußten zunächst auf Versuche am asphyktischen Kind verzichten und uns darauf beschränken, die Atmung lebensschwacher Frühgeburten und ihre Ansprechbarkeit auf eine kleine Auswahl zentraler Analeptica zu prüfen. Eine erschöpfende Beantwortung der Frage nach Wirkung und notwendiger Dosis der Analeptica am asphyktischen Neugeborenen würde weit über den Rahmen dieser Dissertation hinausgehen. Es können deshalb im folgenden nur die Resultate einiger vorläufiger Versuche wiedergegeben werden.

1. Physiologische Grundlagen der Funktion des Atemzentrums bei Neugeborenen.

Bei lebensschwachen Frühgeborenen findet man neben der gewöhnlichen regelmäßigen Atmung Atemtypen, die bei reifen Neugeborenen und im späteren Alter unter physiologischen Bedingungen nicht mehr auftreten: die periodische Atmung (p. A.) und die Schnappatmung. Auch bei vorerst regelmäßiger Atmung können infolge Störung des Allgemeinbefindens die p. A. und die Schnappatmung wieder erscheinen. Nach dem Auftreten immer derselben pathologischen Atemformen beim Versagen des Atemzentrums nimmt PEIPER (1923) das Vorhandensein vorgebildeter Teilzentren zum mindesten als sehr wahrscheinlich an. Es ist allerdings bisher nicht gelungen, eine topische Gliederung des atmungsregulierenden Ordnungsapparates eindeutig festzustellen; ihre Existenz wird von W. R. HESS deshalb bestritten.

Sichergestellt ist ein im Mittelhirn gelegenes Zentrum, das für den Reflextonus der Muskulatur, damit für das Gleichgewicht von In- und Expirium, wichtig ist. Daneben sorgen spinale Atemzentren für die Vermittlung der spinalen Hilfsreflexe.

Das Hauptzentrum der Steuerung der Atmung liegt im verlängerten Mark. Wegen der besonderen Funktionstypen, welche bei unreifen Säuglingen und im Zustand des Versagens der zentralen Atemsteuerung auftreten, nimmt PEIPER das Bestehen verschiedener Teilzentren als sicher an. Er unterscheidet im Hirnstamm drei verschiedene Atemzentren, von denen jedes folgende dem vorangehenden übergeordnet ist. Jedem Zentrum entspricht ein bestimmter Atemtypus. Wird ein übergeordnetes Zentrum erregt, so bewirkt

das Hemmung der niedrigeren. Somit beherrscht der Typus des erregten Zentrums das Bild. Das Schnappzentrum steht stammes- und entwicklungsgeschichtlich am niedrigsten. Es tritt ca. vom 4. Schwangerschaftsmonat an in Erscheinung. So konnte bei einem Foetus in diesem Alter eine der Schnappatmung ähnliche Atmung festgestellt werden. Diesem übergeordnet folgt das Periodenzentrum, d. h. das Zentrum der periodischen Atmung. Das oberste Zentrum, welches die beim Menschen normale regelmäßige Atmung steuert, wird von PEIPER pneumotaxisches Zentrum genannt. Dieses ontogenetisch jüngste Zentrum ist nach PEIPER beim unreifen Neugeborenen noch nicht voll entwickelt und tritt deshalb bei Funktionsstörungen zuerst ausser Funktion.

Beim Aussetzen des höheren Zentrums wird das nächst niedrigere enthemmt. Fällt also die Funktion des pneumotaxischen Zentrums aus, so übernimmt das Periodenzentrum die Steuerung der Atmung. Es tritt p. A. auf. Dabei kommt es zu Atemstillständen, die von einigen in der Zahl wechselnden Atemzügen von vorerst zu dann wieder abnehmender Atemtiefe abgelöst werden. Periodenatmung kann sich auch darin äußern, daß sich die Atmung periodisch beschleunigt und verlangsamt. Diese Atmung tritt als Zeichen der Unreife des Atemzentrums auf, oder sie zeigt eine Schädigung des Atemzentrums an, wenn sie nach vorher normaler, regelmäßiger Atmung in Erscheinung tritt. Hieher gehören die Cheyne-Stockes'sche und die Biot'sche Atmung bei Erwachsenen, die sich grundsätzlich weder voneinander, noch von der p. A. unterscheiden.

Diese an sich ansprechende entwicklungsgeschichtliche Theorie der Atemregulation von PEIPER ist vorläufig hypothetisch, erweist sich aber in diesem Zusammenhang als durchaus praktisch, auch wenn sie physiologisch nicht auf gesicherter Grundlage steht. Wir haben aus rein praktischen Gründen diese Terminologie übernommen, ohne uns in der theoretischen Auffassung von Topographie und Funktion der atemregulierenden Ordnungsapparate mit dieser Auffassung zu identifizieren.

Die periodische Atmung kann monatelang bestehen, ohne daß das Kind dadurch irgendwie sichtbar geschädigt oder in der Entwicklung gehemmt würde. Meistens wechselt sie ab mit regelmäßiger Atmung. Diese tritt besonders dann auf, wenn ein starker außergewöhnlicher oder physiologischer Reiz vorliegt: Nahrungsaufnahme, Trockenlegen, schmerzhaftes Darmkontraktionen; auch Reize von außen wie Kältereiz, nasse Windeln. In der Zeit zwischen den Mahlzeiten kommt die p. A. meistens wieder zum Vorschein. Auf einen Reiz hin vollzieht sich der Übergang von p. A. in regelmäßige Atmung so rasch, daß man die Übermittlung dieses Reizes auf ner-

vös-reflexogenem Weg annimmt. Daraus geht gleichzeitig hervor, daß im Zustand der p. A. das pneumotaxische Zentrum ansprechbar bleibt. Es bedarf aber eines besonderen Reizes, sei es in quantitativer oder qualitativer Hinsicht — da offenbar eine erhöhte Reizschwelle des pneumotaxischen Atemzentrums besteht —, um die normale Atemfunktion in Gang zu bringen. Mit zunehmender „Reife“ des Atemzentrums reagiert es immer leichter schon auf die normalen Ruheize, resp. auf den normalen CO_2 — Reiz des Blutes. Die Reaktion des Atemzentrums verläuft also in der Richtung periodische Atmung — normale Atmung bei Säuglingen in gutem Allgemeinzustand. Bei periodisch atmenden Säuglingen, die sich in allgemein reduziertem Zustand befinden, findet dagegen sehr oft auf stärkeren Reiz Übergang von p. A. in Schnappatmung statt, was eigentlich gegen die Theorie von PEIPER spricht. Wahrscheinlich handelt es sich doch um verschiedene Reifegrade ein und desselben Atemzentrums, das unter besonders schlechten Ernährungsverhältnissen „adavistisch“, d. h. mit Schnappatmung reagiert.

Die Unerregbarkeit der beiden höheren Atemzentren nach PEIPER, des pneumotaxischen und des periodischen, hat den asphyktischen Anfall zur Folge: ein länger dauernder Atemstillstand, der dann übergeht in die Schnappatmung. Dabei beobachten wir vereinzelt tiefe Atemzüge. Dazwischen liegen minutenlange Atemstillstände, einhergehend mit Tonusverlust der Muskulatur, Reflexlosigkeit, Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung. Diese Anfälle sind gefürchtet; sie enden letal, wenn sie länger als 15—30 Minuten andauern. Besonders gefährdet sind Frühgeburten unter 2000 g im 1. Lebensmonat. Der Unreife des Atemzentrums parallel geht wahrscheinlich eine Unreife anderer Zentren, besonders des Kreislaufzentrums und subcorticaler motorischer Zentren. Daraus entwickelt sich der asphyktische Anfall im Sinn eines akut bedrohlichen Zustandes. Am Versagen des Atemzentrums ist in diesen Fällen zweifellos auch die durch mangelhafte Vasomotorensteuerung bedingte insuffiziente Blutversorgung beteiligt.

Es ist klar, daß in solchen Fällen neben physikalischen, die Atmung reflektorisch anregenden Maßnahmen O_2 -Zufuhr und zentrale Analeptica therapeutisch indiziert sind.

2. Versuchsbedingungen, Versuchsanordnung und Fehlerquellen.

In unseren Versuchen wurde die Wirkung einiger Analeptica auf das unreife Atemzentrum geprüft. Da es sich wie bei Coramin, Cardiazol, Coffein usw. um Mittel handelt, welche gleichzeitig das Vasomotorenzentrum erregen, handelt es sich außer bei der Lobelinwir-

kung nicht um reine Atemanregung, sondern um gleichzeitige und auf die Atmung zurückwirkende Anregung des Kreislaufs und damit der cerebralen und sonstigen Blutversorgung. Diese Vasomotorien-Wirkung konnte aber in den nachfolgend beschriebenen Versuchen teils aus technischen Gründen, teils wegen der großen Labilität der reflektorisch so leicht anregbaren zentralen Steuerungen beim Säugling nicht berücksichtigt werden. Um auch die analeptische Kreislaufbeeinflussung zu registrieren hätte es bei der enormen Berührungsempfindlichkeit und Empfindlichkeit auf Lagewechsel usw. komplizierter optisch registrierender Apparaturen bedurft, die uns für die Versuche nicht zur Verfügung standen. Es wurden deshalb nur Atemtypus, Frequenz und Atemtiefe bestimmt und mit einander verglichen. Unsere Versuche basieren dabei allein auf dem Einfluß der Analeptica auf die periodische Atmung (p. A.). Wohl am zuverlässigsten müßten Versuche am Säugling mit asphyktischen Anfällen und mit Schnappatmung ausfallen. Wir haben uns aber aus folgenden Erwägungen heraus auf Fälle mit p. A. beschränkt.

1. Säuglinge mit asphyktischen Anfällen sind in Lebensgefahr.

Diese Zustände sind an sich schon so bedrohlich, daß mehr experimentelle Beobachtungen fast ausgeschlossen sind, und zudem sind die Kinder in diesem Zustand oft so schwer geschädigt, daß sie auf die Analeptica kaum mehr ansprechen.

2. Die Schnappatmung ist nicht so häufig, daß sie sich für experimentelle Feststellungen, die an eine bestimmte Zeit gebunden sind, eignen würden.

Die erhaltenen Versuchsergebnisse können auch nicht einfach auf Säuglinge im asphyktischen Zustand übertragen werden, da das Atemzentrum in diesem Zustand auf die Analeptica wahrscheinlich anders reagiert, als im Zustand der p. A.

Die Versuchsanordnung war denkbar einfach: eine Marey'sche Kapsel wird am Thorax des Säuglings angelegt. Durch Kompression dieser Kapsel entweicht bei der Inspiration des Säuglings Luft durch einen dünnen Gummischlauch in eine, mit dehnbarer Gummimembran versehene Schreibkapsel mit Schreibhebel, der die Atemexkursionen vergrößert auf ein rotierendes Russ-Kymographion überträgt und fortlaufend unter Zeitkontrolle (Zeitschreiber) registriert. Apparat und Eigenart des Säuglings bieten viele Fehlerquellen:

1. **von Seiten der Apparatur:** die Marey'sche Kapsel von der Größe wie sie im physiologischen Institut zur Untersuchung der Atmung bei Katzen verwendet wird (von Herrn Prof. Monnier uns freund-

licherweise zur Verfügung gestellt), ist für den spitzeren Thorax dieser Tiere hergestellt, so daß sich die beiden Kapselhälften nicht ganz bis zu dem für den Säugling optimalen Winkel von ca. 170 Grad öffnen lassen. Dies hat zur Folge, daß wegen der Bewegungen des Säuglings der Apparat im Verlauf des Versuchs immer ein wenig nach vorn abrutscht. Dabei entfernt sich die Kapsel vom Thorax, die Luftverdrängung ist eine geringere, und damit erhält man kleinere Ausschläge des Schreibhebels. Es dürfen deshalb die Ausschläge zu Beginn und gegen Ende eines Versuchs nur unter Vorbehalt miteinander verglichen werden.

Gegen den Schluß des Versuchs verflachen die Ausschläge noch aus einem anderen Grunde: die untere Thoraxapertur wird im Verlauf des Versuchs enger, da wir die Versuche immer nach der Nahrungsaufnahme begannen, wo der Magen stark gefüllt ist. Mit zunehmender Entleerung des Magens wird der Thorax unten enger, der Pneumograph sitzt infolgedessen lockerer auf, und damit ist die Luftverdrängung eine entsprechend geringere. Dabei erhält man z. T. Amplituden, die um die Hälfte und mehr niedriger sind als die Ausgangswerte.

Am Übergang Metall-Membran entweicht bei stärkeren Luftverschiebungen durch Druck im Innern etwas Luft nach außen. Dabei wird wieder die Amplitude ungenau, indem nach Absinken des Ausschlages der Schreibhebel zunächst unter die Ausgangsbasis absinkt und sich erst nach ca. 1 Sekunde wieder auf die Ausgangshöhe einstellt. Diese sehr primitive Versuchsanordnung wurde für diese ersten Versuche pneumatographischer Messungen am Neugeborenen verwendet, um das noch unreife Kind in seinen Reaktionen auf äußere Reize sowohl wie auf die Injektion der Analeptica möglichst wenig zu stören. Ein lichtelektrisches Kymographion (etwa das Broemscher'sche), eine kleine eiserne Lunge oder ein Kathodenstrahloszillograph standen uns nicht zur Verfügung.

Wir glauben aber doch diese mit behelfsmäßiger Methodik erhaltenen Resultate im Sinne vorläufiger Versuche veröffentlichen zu dürfen.

2. von Seiten des Säuglings. Die Hauptschwierigkeit liegt im ständigen Wechsel der Atmung. Innert weniger Sekunden ändern beim gleichen Kind Frequenz, Atemtiefe und Atemtypus. Die Schwankungsbreite der Atemfrequenz bei unreifen Kindern wird von PEIPER mit 36—87 angegeben. FUHRY gibt für Frühgeburten im ersten Monat eine Schwankungsbreite der Atemfrequenz von 40-60 an. Zugleich mit der Änderung der Frequenz wechselt dauernd das Verhältnis zwischen thorakaler und abdomineller Atmung. Wenn

wir also in unseren Versuchen die thorakale Atmung allein bestimmen, so ist unser Wert für die Atemtiefe, dargestellt durch die Ausschläge des Schreibhebels, ungenau und ungenügend. Bei den starken physiologischen Schwankungen von Frequenz und Atemtiefe lassen sich die Atemwerte innerhalb der gleichen Versuchsperiode miteinander vergleichen: in zweiter Linie bei verschiedenen Versuchen an demselben Kind; während bei Versuchen an verschiedenen Kindern die Atemwerte praktisch nicht vergleichbar sind.

Stark störend und die Atemwerte erheblich beeinflussend ist natürlich die motorische Unruhe des Kindes. Neben den individuellen Temperamentsunterschieden kann man endogene und exogene Ursachen dafür verantwortlich machen. Als äußere Ursachen kommen Unruhe oder Temperatur-Wechsel im Zimmer. Herumtragen. Hautreize durch nasse oder stuhlhaltige Windeln u. a. in Frage. Endogene Ursachen spielen in der Regel eine größere Rolle als selbst relativ starke äußere Einflüsse. In diesem Sinne wirken sich Hungergefühle, Darmkontraktionen, Wärmestauung usw. aus. Diese störenden Momente lassen sich aber weitgehend ausschalten. Wichtig sind äußere Ruhe, gleichmäßig warmes Zimmer etc. Auch die endogenen Ursachen lassen sich z. T. beseitigen. Der Versuchsbeginn wird am besten kurz nach der Nahrungsaufnahme angesetzt. Alsdann fallen die störenden Hungergefühle weg. Das Kind ist ruhig, meistens schläft es bald ein. Ein nasses Windelpack muß beseitigt werden. Oft ist die Defäkation zeitlich ziemlich regelmäßig. Dann richtet man den Versuch von vornherein auf eine stuhlfreie Tageszeit.

Wie leicht die normale Atmung durch äußeren Reiz in p. A. übergeführt werden kann, zeigt folgende Beobachtung: ein Kind mit nur vorübergehender p. A. konnte aus dem Zustand der regelmäßigen Atmung durch leichtes Streichen über den Scheitel oder durch Saugen lassen am Zapfen in den Zustand p. A. übergeführt werden.

Die Änderung der Atmung und die Ursache motorischer Unruhe sind trotz Ausschaltung aller irgend möglichen störenden Ursachen so unberechenbar, daß manche angefangenen Versuche deswegen unbrauchbar wurden.

Die Versuche wurden ausschließlich an unreifen Frühgeburten vorgenommen, die zwischen 3 und 7 Wochen zu früh geboren wurden und ein Geburtsgewicht zwischen 1500 und 2620 g aufwiesen. Wir stellten alle Versuche innerhalb der ersten 6 Lebenswochen dieser Kinder an.

Für die ersten zwei Versuchsgruppen verwendeten wir Kinder, die regelmäßig atmeten, in der Regel keine p. A. und keine asphyk-

tischen Anfälle aufwiesen. Wir versuchten hier festzustellen, wie groß die Dosis eines Analepticum gewählt werden muß, um am regelmäßig atmenden Frühgeborenen eine merkbare Wirkung zu erhalten, und bei welcher Dosis störende Nebenwirkungen auftreten. Zudem wurde gleichzeitig die Dauer der Wirkung festzustellen versucht, was nicht in allen Fällen möglich war, da die enorme Reagibilität der Frühgeborenen auf Reize jeder Art eine zeitliche Determinierung des analeptischen Reizes oft illusorisch machte.

Als Applikationsart wählten wir die intramuskuläre Injektion. Die Aufnahme der Analeptica per os würde, besonders nach der Nahrungsaufnahme, zu langsam und ungleichmäßig erfolgen. Rectale Aufnahme durch ein kleines Klysma war wegen der Unmöglichkeit das Klysma im Mastdarm zurückzuhalten ausgeschlossen. An und für sich wäre die rectale Zufuhr besonders günstig, da man nach dem Einführen des Ansatzrohres mit dem tropfenden Einfließenlassen der Flüssigkeit abwarten könnte, bis das Kind sich beruhigt hat. Dies würde praktisch jede Nebenreizung ausschließen. Ähnlich günstig wäre auch die intravenöse Tropfinfusion, bei der man nach Beruhigung des Kindes das Analepticum einfließen lassen könnte. Diese Applikationsart war jedoch zu kompliziert für die große Zahl der Versuche, die nötig war, um überhaupt zu einem einigermaßen brauchbaren Resultat zu gelangen.

Die intramuskuläre Injektion ist technisch viel einfacher und sicher und rasch in der Wirkung. Ein Nachteil ist natürlich die Schmerzhaftigkeit, die reflektorisch mit einer subcorticalen Erregung verbunden ist. Dadurch wird u. a. auch das Atemzentrum angeregt, was eine medikamentöse Wirkung vortäuscht. Die Dauer und das Ausmaß dieser reflektorischen Reizwirkung ist in den Kurven deutlich zu erkennen und von den analeptischen Erregungswirkungen in der Regel ohne Mühe abzugrenzen.

Als erste Ablesung haben wir immer die Atmung kurz vor der Injektion als sog. Null-Wert genommen. Dann erfolgt die Injektion: die Registrierung der Atmung erfolgte, sobald sich das Kind nach dem Injektionsreiz beruhigt hatte. Die Dauer des Injektionsschmerzes ist beim Säugling auffällig klein und beträgt nur $\frac{1}{2}$ —1 Minute. Dann haben wir in zunächst kurzen Abständen von $\frac{1}{2}$ —1 Minute, später von ca. 2, 5, 10 Minuten und mehr die kymographischen Ablesungen gemacht. Diese Zeitabstände sind nicht regelmäßig und in allen Versuchen dieselben, weil wir für den Beginn der Messungen immer eine möglichst gleichmäßige, ruhige Atmung abwarten mußten.

B. Eigene Versuche.

1. Versuchsgruppe mit Coramin.

a) Pharmakologie des Coramins.

Coramin bewirkt durch direkte Erregung des Atemzentrums eine gleichmäßige Steigerung aller an der Atmung beteiligten physiologischen Teilfaktoren. Durch diese Erregung des Atemzentrums wird die Atmung vertieft und beschleunigt, was mit einer inspiratorischen Verschiebung des Zwerchfells und mit Vergrößerung des Lungenvolumens einhergeht. Gleichzeitig kommt durch das Coramin eine direkte Reizung des Vasomotorenzentrums zustande. Sie äußert sich in Blutdrucksteigerung, was indirekt eine Erhöhung von Schlagvolumen und Minutenvolumen zur Folge hat: die Pulsfrequenz nimmt zu. Leber- und Milzdepot entleeren sich. Neben diesen medullären Auswirkungen kommt es vielfach auch zu einer Steigerung der motorischen und psychischen Aktivität.

Diese Anregung von Ventilation und Zirkulation geht naturgemäß mit vermehrtem Sauerstoffverbrauch und erhöhter CO₂-Ausscheidung einher.

Als toxische Nebenerscheinungen treten beim Menschen gehäuftes Niesen (als Ausscheidungsphänomen) und motorische Unruhe auf, die sich bis zum klonisch-tonischen Krampfanfall steigern kann. HOME machte beispielsweise die Feststellung, daß hartnäckiger Niesreiz bei hohen intravenösen Coramin-Dosen auftreten kann. Natürlich sind diese Nebenwirkungen stark von der vor der Coraminapplikation bestehenden Reizschwelle abhängig.

b) Die Auswertung der Versuchsergebnisse.

Die ersten zwei Versuchsgruppen wurden hinsichtlich Änderung der Atemfrequenz und Atemtiefe ausgewertet. Die Frequenz wurde an einem möglichst regelmäßigen und möglichst großen Kurvenausschnitt bestimmt. Als relatives Maß der Atemtiefe wurde das Mittel der in mm gemessenen Ausschläge oder Amplituden desselben Kurvenstückes verwendet. Die Amplitude ist infolge der genannten technischen Fehler und der starken physiologischen Schwankungen für sich allein kaum geeignet, den Atemvorgang einigermaßen getreu wiederzugeben. Immerhin haben wir die erhaltenen Werte: Frequenz gleich Zahl der Atemzüge pro Minute und die in mm gemessenen Amplituden zur Bildung des Atemproduktes verwendet. Da oft im selben Versuch sowohl eine Zunahme von

Frequenz wie Amplitude, jedoch nicht selten von verschiedenem Ausmaß beobachtet wird, und nicht selten sogar eine Zunahme des einen bei Absinken des anderen Wertes festgestellt werden kann, bietet die Bildung des Atemproduktes etwas größere Sicherheit in der Beurteilung der relativen Atemwerte, als Änderungen der Frequenz oder der relativen Atemtiefe für sich allein genommen.

Zur Anregung verwendeten wir relativ niedrige Coramin-Dosen, nämlich 0,05—0,7 ccm der 25% Coraminlösung, entsprechend 0,0125 bis 0,175 g Coramin. (Nicotinsäurediäthylamid). In den späteren Versuchen haben wir uns sogar auf Dosen von 0,1—0,3 ccm der 25% Coraminlösung beschränkt. Bei den ersten Versuchen beobachteten wir nämlich, daß bei Dosen von 0,3 ccm an aufwärts starke motorische und psychische Erregung und anhaltender Niesreiz auftraten.

Da diese Symptome über den Rahmen einer physiologischen Erregung hinausgehen, müssen sie als toxisch angesprochen werden. Bei den späteren Versuchen wurden diese, jede Fortsetzung derselben ausschließenden, die Kinder in schwere Unruhe versetzenden Dosierungen vermieden.

c) Versuche mit höheren Coramindosen.

Fall A. R. Pf.

Bei 0,05, 0,1 und 0,2 ccm Coramin tritt keine Unruhe auf. Auf 0,3 reagiert das Kind in beiden Versuchen mit Unruhe. Diese tritt sofort nach der Injektion auf, nimmt zu und hält an. Der erste Versuch muß deswegen abgebrochen werden. Das Kind war aber vor dem Versuch schon etwas unruhig; dieser Versuch ist deswegen ungültig. Im zweiten Versuch hält die Unruhe nur ca. 10 Minuten an, darauf verschwindet sie langsam. Es liegt offenbar eine ungewöhnlich lange lokale Schmerzhaftigkeit, nicht eine Coraminwirkung vor. Bei 0,4 ccm nimmt die Unruhe nach 5 Minuten so stark zu, daß eine Kurvenaufnahme unmöglich wird. Bei 0,5 ccm hält die starke Unruhe 15 Minuten bis 20 Minuten nach der Injektion an. 0,7 ccm bewirkt eine nach 1 Minuten einsetzende so heftige, langanhaltende Unruhe, daß die Kurvenaufnahme unmöglich ist. Nach den beiden letzten Versuchen trinkt das Kind infolge der starken Aufregung sehr schlecht. Es handelt sich hier zweifellos schon um Überdosierungen mit toxischen Erscheinungen.

Fall B. Cl. W.

0,05, 0,1 und 0,2 ccm Coramin rufen keine Unruhe hervor. Bei 0,4 ccm wird das Kind nach 2 Minuten unruhig; bei 0,45 erst nach

15 Minuten und bei 0.5 schon nach 3 Minuten. In allen Versuchen hält die Unruhe lang an, weshalb eine regelmäßige Kurvenaufnahme sich als unmöglich erwies.

Fall D. R. Sch.

0,05, 0,1 und 0.2 ccm Coramin bewirken keine Unruhe. Bei 0,3 beginnt das Kind nach 2 Minuten unruhig zu werden, dann verstärkt sich die Unruhe, und 10 Minuten nach der Injektion tritt gehäuftes Niesen auf. Erst nach 20 Minuten wird das Kind ruhiger.

Bei 0,4 ccm tritt bei wiederholter Applikation Unruhe zwischen 7 und 20 Minuten auf.

Bei 0.5 ccm beginnt die Unruhe sofort nach der Injektion, nach 4 Minuten beobachtet man krampfartige Zuckungen der Hände und Zittern des ganzen Körpers. Der Zustand hält lange an.

d) Versuche mit niederen Coramindosen.

Beim Vergleich der Null-Werte fällt sofort die große individuelle Verschiedenheit des Kurvenbildes auf. Diese Ausgangswerte zeigen die momentane und wahrscheinlich auch für den Versuch geltende Reaktionslage des Säuglings an.

Im weiteren Verlauf der Kurven sehen wir dann unmittelbar nach der Injektion regelmäßig einen rapiden ersten Anstieg der Atemfrequenz und -amplitude. Die Dauer dieses Initial-Effektes liegt zwischen 2 und 8 Minuten. Das Ausmaß der Atmungssteigerung wechselt stark in Frequenz und Amplitude. Es handelt sich um die erwähnte unspezifische, d. h. reflektorisch durch den Schmerzreiz ausgelöste Erregung des Atemzentrums. Dieser Schmerz ist abhängig von Art und Menge der injizierten Substanz, namentlich aber von der Empfindlichkeit des Säuglings. Dementsprechend fallen Dauer und Größe dieses ersten Anstiegs der Atemkurve verschieden aus.

Der resorptive Coramineffekt hingegen setzt erst später ein. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt ist zusammengesetzt aus Resorptionszeit und Zirkulationszeit bis in die Medulla oblongata. Die Resorptionszeit ist variabel, teils aus Gründen der Injektionstechnik, teils wegen der besonderen lokalen Resorptionsbedingungen, die aber in allen Versuchen so weit möglich (gleicher Injektionsort, gleiche Injektionstiefe und -geschwindigkeit) gleich gehalten wurden. Innere gewebliche Faktoren, wie verschiedener Gewebsturgor, Fettpolster usw., die als solche gegeben waren, haben zu einer gewissen unvermeidlichen Streuung der Resorptionszeit geführt. Es ändert aber die Resorptionszeit. Der zweite Anstieg setzt langsam ein, er-

reicht selten die Höhe des ersten. Er beginnt meistens kurz nach dem reflektorischen Initialeffekt, also 5—10 Minuten nach der Injektion. Die Dauer der Wirkung des Coramins ist anhand der Atemkurven nur schwer zu bestimmen, da sich bei dem langsamen Absinken des Coraminspiegels im Blut die Reizwirkung auf das Atemzentrum fast unmerklich verliert. In einzelnen Fällen verläuft die ganze Kurve flach aber im gesamten auf einem höheren Niveau, sodaß auch der Zeitpunkt des Einsetzens der Coraminwirkung nicht mit voller Sicherheit festgestellt werden kann.

Bei der Zusammenstellung der Kurven wurden diejenigen mit nur 0,05 ccm Coramin weggelassen (außer bei Fall E), da bei 0,05 ccm der Kurvenverlauf keine sicheren Anhaltspunkte für Ein- und Aussetzen der resorptiven Coraminwirkung bietet.

Fall A. R. Pf.

Das Kind zeigt von Zeit zu Zeit p. A. Die Berechnung der Durchschnittsamplitude hatte deshalb keinen Sinn: es wurde nur die Frequenz berechnet.

Die Kurven mit 0,1, 0,2 und 0,3 ccm Coramin stehen in der erwarteten Reihenfolge. Der erste (reflektorische) Anstieg ist in allen Kurven nach 5 Minuten vorüber. Bei 0,3 finden wir ihn am höchsten, bei 0,1 am niedrigsten. Die anschließende zweite Erhebung ist niedriger als die erste. Die Dauer der Coraminwirkung ist nicht ganz sicher festzustellen. Nach 10 und 15 Minuten finden wir die tiefsten Punkte im Versuch mit 0,3 bzw. 0,1; während im Versuch mit 0,2 die Kurve bis zu 50 Minuten dauernd leicht ansteigt.

Fall B. Cl. W.

Die nach Injektion von 0,1, 0,2 und 0,3 ccm Coramin erhaltenen Kurven verlaufen nicht eindeutig im Sinne zunehmender Dosis. Der initiale Anstieg ist jedesmal deutlich. Er dauert 2, 3 bzw. 6 Minuten bis zum Abfall auf oder unter den Ausgangswert. Bei 0,1 und 0,3 ccm tritt ein kurzer zweiter Anstieg auf. Dieser ist bei 0,1 nach 15 Minuten, bei 0,3 nach 10 Minuten beendet. Die Coraminwirkung scheint hier von sehr kurzer Dauer zu sein. Bei 0,3 ccm liegt in Übereinstimmung mit der höheren Dosis die Kurve höher als bei 0,1. Man muß deshalb an eine, wenn auch geringe Dauerwirkung des Coramins denken. Der Versuch mit 0,2 fällt etwas aus dem Rahmen: schon der erste Anstieg dauert von allen drei Kurven hier am längsten. Die resorptive Coraminwirkung konnte leider nicht durchgängig registriert werden, sodaß dieser Versuch nicht weiter verwertet werden kann.

Fall B. höhere Dosen Cl. W.

0,4, 0,45 und 0,5 ccm Coramin. In allen Versuchen erfolgt ein kräftiger erster Anstieg, der bei 0,45 (zufällig) am niedrigsten ist. Das Absinken erfolgt ebenso rasch. Bei 0,5 ccm tritt schon nach 2 Minuten ein zweiter Anstieg auf; ob er schon auf Coraminresorption zurückzuführen ist, erscheint eher unwahrscheinlich. Die Kurve konnte wegen der Unruhe des Kindes nicht weiter verfolgt werden. Bei 0,45 sinkt die Kurve nach dem primären Anstieg weiter ab bis zum Zeitwert 8 Minuten; nachher erfolgt Anstieg. Bei 0,4 konnte nur eine einzelne Ablesung nach 20 Minuten gemacht werden, da das Kind vorher zu unruhig war.

Fall D. R. Sch.

Die Kurven nach 0,1, 0,2 und 0,4 ccm Coramin zeigen den der Dosis entsprechenden Verlauf. Nach 0,1 und 0,4 ccm ist der Initialanstieg besonders stark, aber schon nach 2 resp. 3 Minuten beendet. Er wird bei 0,2 ccm vermißt. Dies erklärt sich vielleicht aus einem hohen Ausgangswert, von dem aus die Kurve zunächst abfällt. Das Kind ist bereits durch die etwas veränderte äußere Situation vor der Injektion stark erregt, sodaß es auf den Reiz der Injektion gar nicht weiter anspricht.

Der zweite Anstieg erfolgt in allen drei Kurven rasch; er beginnt nach 2 bzw. 3 Minuten. Bei 0,1 fällt die Kurve 5 Minuten nach Beginn langsam ab. Bei 0,4 und 0,2 geht der Anstieg weiter bis 15 bzw. 20 Minuten nach der Injektion, darauf langsamer Abfall. Im zweiten Anstieg liegt bei 0,1 vorerst die Kurve höher als bei 0,2. Nach 12 Minuten, d. h. mit dem Einsetzen der Hauptwirkung des Coramins steigt die Kurve von 0,2 über diejenige von 0,1 hinaus. Über die Dauer der Wirkung kann nichts ausgesagt werden, da die Beobachtungsdauer aus technischen Gründen zu kurz war.

Fall E. L. H

Bei diesem Versuchskind sind die Kurven aller drei Werte Frequenz, Amplitude und Atemprodukt wiedergegeben.

a) *Atemprodukt*. Versuche mit 0,05, 0,1, 0,2 und 0,3 ccm Coramin. Der erste Anstieg ist bei allen vier Coraminversuchen deutlich und bildet eine ausgeprägte Zacke. Nach 1–2 Minuten ist der Höhepunkt erreicht, darauf erfolgt Absinken bis spätestens nach 6 Minuten. Der zweite Anstieg wird nur bei 0,05 vermißt. Hier ist die Coramindosis wahrscheinlich zu gering um eine Reaktion auszulösen. In der zweiten (resorptiven) Erhebung erreichen 0,1 und 0,2 nach 10 Minuten das Maximum; 0,3 erst nach 20 Minuten.

b) *Frequenz*. Die initiale Frequenzzunahme ist bei allen vier

Versuchen deutlich ausgeprägt, während die resorptive Anregung der Atemfrequenz nur bei 0,3 ccm deutlich ist, während bei kleineren Dosen die Frequenz auch nach erfolgter Coraminresorption weiter absinkt.

c) **Amplitude.** Der initiale Anstieg ist hier wie bei den Frequenz-Kurven sehr deutlich ausgeprägt, zeigt aber natürlich wie alle reflektorischen Reizwerte individuelle Unterschiede, die naturgemäß mit der Höhe der applizierten Coramindosis nichts zu tun haben. Es ist klar, daß auch bei der Amplitudenkurve Faktoren der momentanen Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf Coramin sich stark bemerkbar machen müssen; deshalb darf eine strenge Dosisabhängigkeit der Amplitudenwerte nicht erwartet werden. Daraus ergibt sich, daß das Atemprodukt als Kombination von Amplitude und Frequenz zur Beurteilung der gesamten Atemleistung wohl am besten geeignet ist. Bei 0,05 verläuft die Amplitudenkurve dauernd unterhalb 0,1; während die entsprechende Frequenzkurve diejenige von 0,1 mehrmals schneidet. Ähnlich verhalten sich 0,3 und 0,2, deren Amplitudenkurven z. T. ineinander übergreifen, während die Frequenzkurve von 0,3 dauernd über 0,2 liegt.

Fall F. Ch. B.

Kurven nach Injektion von 0,1, 0,2 und 0,3 ccm Coramin. Es fehlt überall der erste Anstieg; statt dessen findet sich ein gestufter Abstieg von einem hohen Ausgangswert, bedingt durch eine starke Erregung vor dem Versuch. Ein zweiter, d. h. coraminbedingter Anstieg ist sicher vorhanden bei 0,2 ccm. Er setzt nach 8 Min. ein, erreicht den Höhepunkt nach 14 Minuten. Darauf Abfall der Kurve, verfolglich während 40 Minuten. Bei 0,1 ccm kommt es zu einem Maximum, das aber erst nach 26 Minuten feststellbar ist, da zwischen 7 und 26 Minuten die Ablesungen fehlen. 25 Minuten später sinkt die Kurve dauernd ab, verfolgbar bis zur 50. Minute. Auf 0,3 ccm scheint keine positive Reaktion zu erfolgen. Doch findet sich nach 20 Minuten ein geringer Anstieg, der aber nicht die Höhe der Kurvenwerte nach 0,2 und 0,1 ccm Coramin erreicht.

Zusammenfassung der Versuchsgruppe I.

Unter den Versuchen mit höheren Dosen treten Coraminwirkungen von 0,3 ccm Coramin an aufwärts in 1 Fall, in zwei Fällen von 0,4 ccm an auf. Sie äußert sich in ausgesprochener Unruhe, die einige Minuten nach der Injektion einsetzt. Sie ist in den ersten 10—20 Minuten sehr stark, z. T. verbunden mit Schreien und anhaltendem Niesreiz. Dann wird sie geringer, hält aber noch über Stunden an. Regelmäßig ist nach solchen Versuchen schlechtes Trinken festzustellen.

Bei 0,3, 0,2 und 0,1 cem Coramin intramuskulär verhalten sich die Kurven des Atemproduktes entsprechend der injizierten Coraminmenge: bei 0,3 verläuft sie am höchsten, bei 0,1 am niedrigsten. Der reflektorische erste Anstieg ist immer deutlich: er ist aber nach wenigen Minuten beendet. Der zweite, durch Coramin bedingte Anstieg beginnt meist zwischen 2 und 8 Minuten nach der Injektion. Fast immer ist er niedriger als der erste. Über seine Dauer, resp. die Dauer der Coraminwirkung lassen sich anhand der Kurven keine sicheren Schlüsse ziehen, da der Verlauf oft unregelmäßig und sprunghaft ist. In einzelnen Versuchen ist die Wirkung 30–45 Minuten nach der Injektion zur Hauptsache abgeklungen, was aber nur besagen kann, daß eine eventuell bestehende längerdauernde Wirkung in den Kurven nicht zum Ausdruck kommt.

2. Versuchsgruppe mit Coramin, Hexeton und NaCl physiol.

Hexeton ist chemisch dem Kampher nahe verwandt. Auch in der Wirkung sind sie ähnlich, wobei sich die Kampherwirkung allerdings auf die Anregung des Atemzentrums beschränkt, während Hexeton auch das Vasomotorenzentrum in Erregung versetzt. Es wird langsamer resorbiert als das Coramin, aber infolge seiner Wasserlöslichkeit rascher als der öllösliche Kampher. Für die intramuskuläre Injektion wurde wie üblich die 10⁰ o Lösung verwendet.

Fall G. J. W.

Coramin 0,2 cem; Hexeton und NaCl physiol. je 0,1 cem. Die erste Coraminzacke ist nach 4 Minuten beendet. Ein zweiter Gipfel findet sich nach 15 Minuten. Nachher fällt die Kurve bis zur Zeitmarke 40 Minuten ab.

Nach 0,1 cem Hexeton tritt eine hohe erste Zacke auf. Die zweite resorptiv bedingte Erhebung beginnt erst nach 10 Minuten. Ihr Höhepunkt liegt höher als derjenige bei Coramin. Das Maximum ist nach 21 Minuten erreicht. Dann erfolgt Absinken der Kurve bis zu 40 Minuten nach der Injektion. Die reflektorische Reizwirkung durch die Injektion von Hexeton ist deutlich stärker als bei Coramin, da es offenbar als schmerzhafter empfunden wird als dieses. Deshalb die hohe erste Zacke. Wie erwartet setzt die Wirkung des Hexetons später ein als des rascher resorbierten Coramins. Der Wirkungsintensität entsprechend ist der Anstieg nach 0,1 cem Hexeton höher als nach 0,2 cem Coramin.

Bei NaCl physiol. zeigen sich reflektorisch bedingte Reizzacken nach 1 und 3½ Minuten. Ein dritter Anstieg erfolgt nach 10 Minuten. Dann tritt langsam Abfall ein und im weiteren verläuft die Kurve flach. Sie liegt im gesamten niedriger als diejenige von

Coramin und Hexeton. Der Verlauf des Versuchs entspricht also durchaus den pharmakologischen Erwartungen.

Ganz anders die beiden folgenden Versuche, welche zeigen, wie vorsichtig die Kurven ausgewertet werden müssen, und wie schwierig der Vergleich der Kurven ist, die an verschiedenen Tagen beim gleichen Säugling aufgenommen worden sind. Entscheidend ist vielfach die aktuelle Reizlage. Deshalb sind diejenigen Versuche am sichersten interpretierbar, bei denen relativ hohe Analepticadosen verwendet wurden, während Versuche mit 0,1 ccm Coramin oder 0,1 ccm Hexeton sehr große Schwankungen aufweisen. Daß die aktuelle Reizlage auf die Höhe des Atemproduktes von entscheidendem Einfluß ist, kann gerade am Fall H E. R. Coramin, Hexeton, physiol. NaCl je 1 ccm sehr eindrücklich demonstriert werden; denn nur so ist es zu erklären, daß die Na Cl-Kurve bedeutend höher liegt als die Hexeton-Kurve, die nach Wirkungsintensität über derjenigen des Coramin- und selbstverständlich über derjenigen des NaClversuches liegen müßte.

Was wir dem Versuch Fall H entnehmen können, ist folgendes: die NaCl-Injektion wurde in einem Zustand allgemein erhöhter Reizlage gemacht, sodaß die auf irgendwelche physikalische oder chemische Reize sehr empfindliche Atmungsregulation ein abnorm hoch liegendes Atemprodukt ergab, das aber, abgesehen von der primären mechanischen Irritation, im weiteren Verlauf keinen nennenswerten Anstieg zeigt, sondern ausgesprochen flach verläuft.

Anders beim Coramin, dessen Applikation in eine Phase mittlerer Irritabilität fällt. Der primäre reflektorische Reiz ist durch zwei initiale Kurvenzipfel gut markiert. Von der resorptiven Wirkung des Coramins ist infolge der kleinen Dosis nicht viel zu merken, wenn man nicht den erst nach 25 Minuten einsetzenden Anstieg des Atemprodukts als Coraminwirkung interpretieren will.

Und nun das Hexeton: bei relativ hoher Reizlage erfolgt zuerst ein Abfall des Atemproduktes, gefolgt von einem nach 6 Minuten einsetzenden deutlichen zweiten Anstieg, der zwanglos als resorptiver Hexetoneffekt gedeutet werden kann. Im weiteren Verlauf zeigt das Atemprodukt wiederholte Schwankungen, von denen schwer zu sagen ist, ob sie rein endogen bedingt sind, oder noch als Hexetoneffekt gedeutet werden dürfen.

Jedenfalls läßt gerade dieser Versuch, wie übrigens auch der nächste, erkennen, wie weitgehend die Wirkung zentraler Analeptica vom bestehenden cerebralen Erregungsniveau abhängig ist, ein Moment, das bei allen diesen Versuchen besonders stark ins Gewicht fällt, da es sich ja nicht um therapeutisch indizierte Applikationen handelte, sondern um Versuche an Säuglingen, bei denen keine Indi-

kation zur Applikation von zentralen Analeptica vorlag. Diese grossen Differenzen in der individuellen und zeitlich bedingten Reizschwelle auf zentrale Analeptica würden zweifellos viel geringer ausfallen, wenn therapeutische Indikationen wie Atemschwäche, periodische Atmung, Kollaps usw., d. h. Reizlagen mit allgemein erhöhter Reizschwelle vorgelegen hätten.

Die Versuche erwecken vielleicht gerade deshalb ein gewisses praktisches Interesse, weil sie zeigen, daß die individuelle Reizschwelle auf Arzneistoffe beim Säugling außerordentlich variabel ist, daß also auch in dieser Hinsicht eine hohe Labilität besteht. Daraus ergibt sich als praktische Folgerung, daß auch beim Säugling ein Arzneistoff nicht nur individuell, sondern nach Maßgabe der aktuellen Reizlage dosiert werden muß, wenn der dem Zustand adäquate medikamentöse Erfolg erreicht werden soll.

Ganz ähnlich verhält sich auch Fall J. S. Sch. Coramin, Hexeton und physiol. NaCl je 0,1 ccm.

Bei Coramin tritt eine typische initiale Reizzacke auf, die nach 1½ Minuten beendet ist. Erst langsam setzt der zweite (resorptive) Anstieg ein, dessen Maximum nach 21 Minuten erreicht ist. Nachher gestreckter Abfall der Kurve.

Gegen die Erwartung erreicht die Hexeton-Kurve ihr resorptives Maximum früher (nach 15 Minuten) als die Coramin-Kurve (nach 20 Minuten). Auffallend ist ferner, daß das Atemprodukt 30 Minuten nach der Injektion beim langsamer resorbierten und wirksameren Hexeton bedeutend tiefer liegt als beim Coramin. So ergeben sich immer wieder Abweichungen vom erwartungsgemäßen Verlauf, die wir vorläufig nur der individuellen und aktuellen Reizlage des Säuglings zur Last legen können, da auf Grund des vorliegenden mit primitiven Mitteln gewonnenen Resultates sich eine tiefer greifende Analyse von selbst vernichtet.

Auch die Kochsalzkurve zeigt, wie die Coraminkurve, als Ausdruck reflektorischer Reizung nach 1½ und 4 Minuten eine Doppelsacke. Nachher verläuft die Kurve flach abwärts bis zum Tiefpunkt nach 23 Minuten; darauf langsamer Anstieg bis 45 Minuten. In einem weiten Bereich fällt so die primär höher liegende Kochsalzkurve unter die in dieser (resorptiven) Phase aufsteigenden Kurven von Coramin und Hexeton.

3. Versuchsgruppe.

Gegenüber den Versuchskindern von Gruppe 1 und 2 handelt es sich hier nicht um lebensschwache Säuglinge mit regelmäßiger Atmung, sondern um solche mit periodischer Atmung (p. A),

bei denen das Atemzentrum noch nicht ganz funktionstüchtig, d. h. noch unreif ist.

Als Analeptica wurden aus Vergleichsgründen wieder Coramin und Hexeton verwendet, beginnend mit 0,05 ccm oder 0,1 ccm. Daneben wurde in ein paar Fällen Lobelin versucht, das wegen seiner spezifisch das Atemzentrum anregenden Wirkung bei der Neugeborenen-Asphyxie schon seit langem gebräuchlich ist.

Da die Analeptica einen anregenden Einfluß auf die höchsten Atemzentren ausüben sollen, welche beim unreifen Neugeborenen auf die physiologischen Atemreize noch nicht reagieren, darf nach dem eingangs Gesagten erwartet werden, daß unter der Einwirkung dieser Analeptica die periodische Atmung verschwindet und einer regelmäßigen Atmung Platz macht.

Wie bei Gruppe 1 und 2 finden wir natürlich auch hier einen reflektorischen Initialeffekt, bedingt durch den Stich und die Schmerzhaftigkeit der injizierten Lösung. Den kleinsten Schmerz löst das Lobelin aus, und bei der physiol. NaCl fehlt er fast ganz. An den ersten Effekt schließt sich auch hier der spezifische, pharmakologisch (resorptiv) bedingte an. Bei der Auswertung haben wir bei dieser Versuchsgruppe unser Hauptaugenmerk auf die p. A., resp. deren Verschwinden oder Atypischwerden gerichtet. Verschwinden der p. A. ist nicht immer identisch mit Auftreten der regelmäßigen Atmung; es kann statt dessen eine infolge Unruhe völlig regellose Atmung auftreten. In denjenigen Fällen, in welchen das Kind nicht dauernd periodisch atmete, registrierten wir doch nur die Momente, in denen die p. A. vorhanden war.

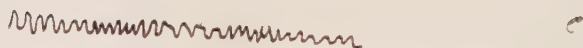
Bei den Versuchen an Kindern mit p. A. kommt ein weiterer erschwerender Umstand hinzu. Der Säugling verliert mit zunehmendem Alter physiologischerweise langsam die p. A., deshalb führte ich die Versuche am gleichen Säugling möglichst lange, oft wochenlang durch, um den Zeitpunkt sicher festzustellen, in welchem die p. A. in der Ruhe nicht mehr vorhanden, d. h. bis dieser Zustand der Unreife des Atemzentrums überwunden war. So suchte ich von einem Kind möglichst viele Kurven zu erhalten, da sich daraus im Hinblick auf die Wirkung der Analeptica viel sicherere Vergleichsmöglichkeiten ergaben.

Als sichere klinisch feststellbare Wirkung ergab sich bei Anwendung der Analeptica die psychomotorische Unruhe, die entsprechend der Dosierung an Stärke und Dauer zunimmt. In manchen Fällen bleibt trotz starker medikamentös bedingter Unruhe die p. A. weiter bestehen, was auf verschiedene Empfindlichkeit der vom Analepticum beeinflussten Hirnzentren zurückzuführen ist. So kann die Ansprechbarkeit des pneumotaxischen Atemzentrums noch schwan-

ken, während die übrigen Zentren, besonders die Motilitätszentren schon dauernd gleichmäßig und der Dosis entsprechend erregbar sind.

In den Atemkurven finden sich folgende drei Grundformen von periodischer Atmung (siehe Schema):

Periodische Atmung



- a) völlige Apnoe abwechselnd mit Atemzügen von vorerst zu- dann wieder abnehmender Atemtiefe.
- b) an Stelle der Apnoe sind dauernd Atemexcursionen mit niedriger Amplitude vorhanden, die rhythmisch mit Atemexcursionen zu- und abnehmender Amplitude abwechseln.
- c) in der Größe der Amplitude besteht kein wesentlicher Unterschied, dafür ändert die Frequenz, d. h. es folgen sich die Atemzüge periodisch bald schneller, bald langsamer.

Die unter a beschriebene Form von p. A. stellt den Cheyne-Stokes'schen Atemtypus dar. Er findet sich nur in völliger Ruhe, meistens nur im Schlaf.

In den Tabellen haben wir unterschieden zwischen typischer p. A., atypischer p. A. und Fehlen der p. A. Die atypische p. A. zeigt angedeutet die Formen b und c der p. A.

Tabelle I.

Fall K. R. K.

1. **Leerer Stich.** Die p. A. bleibt mit Ausnahme eines kurzen Intervalls nach 4 Minuten bestehen.
2. **NaCl physiol.** Zwei Versuche mit je 0,1 ccm NaCl ergeben etwas verschiedene Resultate: im ersten Versuch verschwindet die p. A.

nie vollständig, wird nur vorübergehend nach 4 und 9 Minuten atyp. Im zweiten Versuch verschwindet sie ganz bis zur 6. Minute, um von da an wieder durchgehend bestehen zu bleiben. Trotzdem im Resultat quantitativ keine völlige Übereinstimmung besteht, tritt doch als charakteristisch bei beiden Fällen hervor, daß nur eine vorübergehende (lokale) Injektionswirkung vorliegt, die bei 4 resp. 7 Minuten zu Ende ist. Nachher bleibt die Atmung wie vor der Injektion periodisch.

3. **Coramin.** Mit 0.05–0.3 ccm haben wir je zwei Versuche ausgeführt. Erwartungsgemäß decken sich auch hier in keinem Fall die beiden Versuche ganz.

0.05 ccm ist wahrscheinlich unterschwellig, der Verlauf ist genau gleich wie bei physiol. NaCl: die p. A. fehlt bis zur 6. Minute nach der Injektion, aber ist nachher dauernd vorhanden. Im zweiten Versuch fehlt die p. A. vorübergehend bis zur 14. Minute nach der Injektion, nachher tritt noch einmal atypische, dann aber dauernd typische p. A. auf. Dieses nur vorübergehende Aussetzen der p. A. macht einen medikamentösen Einfluß wenig wahrscheinlich.

0.1 ccm. Der erste Versuch zeigt typische p. A. bis zur 14. Minute nach der Injektion. Von da an fehlt sie während 10 Minuten, d. h. bis zur 24. Minute völlig, um dann wieder ganz regelmäßig einzusetzen. Diese Wirkung darf als Coramin-Wirkung gewertet werden, die aber nach 0.1 ccm Coramin ziemlich spät einsetzt. Im zweiten Versuch tritt sofort atypische p. A. auf, nachher verschwindet die p. A. ganz bis zur 5. Minute nach der Injektion. Bis dahin dauert der initiale Reizeffekt. Die anschließende, bis zur 13. Minute anhaltende atypische p. A. entspricht wohl einer schwachen Coramin-Wirkung.

0.15 ccm. Der erste Versuch entspricht ungefähr dem zweiten Versuch mit 0.05 ccm: bis zur 13. Minute vorübergehend keine oder nur atypische p. A. Hier blieb das Coramin anscheinend ohne Erfolg. Der zweite Versuch zeigt nach Verschwinden der p. A. bis zur 12. Minute wieder dauernd p. A. Hier liegt höchstens eine kurzfristige Wirkung vor.

0.2 ccm. Im ersten Versuch verschwindet die typ. p. A. zweimal, und an ihre Stelle tritt z. T. atyp. p. A. auf, und zwar in den ersten 11 Minuten und dann nochmals zwischen 18 und 27 Minuten. Wahrscheinlich liegt schon beim ersten Verschwinden der p. A., sicher aber nach 18 Minuten Coramin-Wirkung vor. Im zweiten Versuch setzt p. A. sofort aus (initiale Reizwirkung, reflektorisch); sie besteht wieder zwischen 6 und 9 Minuten; nach 12 Minuten setzt sie dann ganz aus. Nach 23 Minuten tritt sie wieder in Erscheinung; später tritt abwechselnd typ. und atyp. p. A. bis zur 42. Min. nach der Injektion auf; darauf fehlt sie ganz. Sicher haben wir es hier mit einer

länger dauernden Coramin-Wirkung zu tun im Sinn einer guten therapeutischen Wirkung, Nebenerscheinungen treten nicht auf. Das Kind ist dauernd in einem leichten Schlaf, aus dem heraus es relativ schnell erwacht.

0,3 ccm. Beide Versuche zeigen nach 15 Minuten entweder völliges Verschwinden oder atyp. werden der p. A. bis 60, resp. 55 Minuten nach der Injektion die typ. p. A. wieder auftritt. Im zweiten Versuch ist die initiale Reizfolge auf die p. A. etwas länger als im ersten Versuch. In beiden Versuchen ist das Kind von der 9., resp. 15. Minute an dauernd unruhig. Die Unruhe steigert sich zwischen der 28. und 35. Minute im einen, und zwischen der 13. und 21. Minute im andern Versuch zu starkem Herumwälzen. Schreien und anhaltendem Niesreiz. Die Dosis von 0.3 ccm Coramin war für dieses Kind also schon etwas zu hoch.

4. Hexeton. Gegenüber Coramin fällt auf den ersten Blick auf, daß im allgemeinen in dieser Gruppe die p. A. längere Zeit ausfällt, als das Coramin, was bei seiner größeren Wirkungsintensität durchaus verständlich ist. Bei der Beurteilung der Resultate müssen wir allerdings berücksichtigen, daß das Hexeton eine stärkere Schmerzreaktion hervorruft, sodaß die dadurch bedingte, reflektorische Atemanregung größer und von längerer Dauer sein kann, als beim Coramin.

0,05 ccm. Typische p. A. bleibt im ersten Versuch bis zur 12. Minute, im zweiten Versuch bis zur 14. Minute aus. Nachher setzt die p. A. mit Ausnahme eines kleinen (zufälligen) Ausfalls nach 25 Minuten im ersten Versuch dauernd wieder ein. Somit haben wir in beiden Versuchen einen langdauernden Initialeffekt, in dem event. eine kurzfristige Hexeton-Wirkung inbegriffen ist. Vielleicht bleibt aber in diesen Versuchen das Hexeton noch unterschwellig.

0,1 ccm. Der erste Versuch zeigt eine resorptive Hexeton-Wirkung, die nach 15 Minuten beginnt und bis zur 30. Minute anhält. Das Fehlen der typischen p. A. nach 7 und 9 Minuten tritt wohl zu früh ein, als daß es mit Sicherheit als Hexeton-Wirkung gewertet werden dürfte. Im zweiten Versuch tritt erst nach 28 Minuten erstmals die typische p. A. wieder auf, d. h. es schließt sich die resorptive Hexeton-Wirkung direkt an die erste reflektorische Atemanregung an. Gegenüber 0.05 ist hier die Wirkungsdauer deutlich verlängert, ohne daß irgendwelche motorische Erregungen des Säuglings zu bemerken wären.

0,15 ccm. In diesem Versuch tritt die typische p. A. eine volle Stunde nach der Injektion überhaupt nicht mehr auf. Die Wirkung ist somit von längerer Dauer, als nach 0,1 ccm und sogar als nach 0,2 ccm. Nach 9 Minuten tritt eine leichte Unruhe auf; sie wird sehr stark zwischen 15 und 25 Minuten, nachher bleibt sie bis zum Schluß

des Versuches bestehen, nimmt aber an Intensität ab. In den Versuchen mit 0,1 ccm Hexeton fehlt die Unruhe noch ganz, während sie bei 0,2 ccm stärker ist als hier. 0,15 ccm liegt also. was die motorische Erregung anbetrifft, zwischen 0,1 und 0,2 ccm.

0,2 ccm. In beiden Versuchen kommt es zu langfristiger Aufhebung der p. A. Im ersten Versuch wird sie nach vorübergehender typ. p. A. 18 Minuten nach der Injektion sofort wieder atypisch, um erst 37 Minuten nach der Injektion wieder dauernd typ. p. A. zu werden. Im zweiten Versuch kommt es 29 und 36 Minuten nach der Injektion ganz vorübergehend zu p. A. Sonst fehlt diese vollständig. In beiden Versuchen wird das Kind nach 8 Minuten unruhig. Dann beginnt es sich zu wälzen, im ersten Versuch nach 10 Minuten, im zweiten Versuch nach 13 Minuten. Dieser stark motorische Erregungszustand hält an. bis zur 22. resp. 30. Minute: nachher wird das Kind wieder ruhiger. Die Dosis von 0,2 ccm Hexeton ist also für dieses Kind bereits zu hoch.

5. Lobelin. Versuche mit 0,1 – 0,3 ccm Lobelin schwache Dosierung entsprechend 0,3 – 0,9 mg Lobelin. hydrochloric. Die Wirkung auf die p. A. ist bei diesen Dosen ausgesprochen schwach. Selbst 0,9 mg Lobelin scheinen unerschwellig zu bleiben. Als therapeutische Dosis bei Asphyxie findet man in der Literatur 1,0—3,0 mg intramuskulär angegeben. Da hier aber keine Asphyxie, sondern nur Unreife des Atemzentrums mit p. A. besteht, wäre zu erwarten, daß eine geringere Dosierung genügen würde. Dies scheint jedoch nicht der Fall zu sein. Es fehlt dem Lobelin in den meisten Fällen auch der Initialeffekt, weil diese Substanz fast keinen Schmerzreiz bei der Injektion verursacht.

0,1 ccm. Vereinzelt atypische p. A. nach 8 bis 20 Minuten; sonst dauernd typische p. A. Eine leichte Unruhe besteht zwischen 6 und 34 Minuten.

0,15 ccm. Geringer initialer Effekt, sonst immer typische p. A. Zwischen 8 und 35 Minuten leichte Unruhe.

0,2 ccm. Im ersten Versuch ein relativ lang dauernder erster Effekt. Erst nach 10 Minuten tritt die p. A. wieder auf. Zwischen der 21. und 33. Minute nach der Injektion entweder keine, typische oder atypische p. A. Dem lang andauernden ersten Effekt nach zu schließen ist das Kind wohl während dieses Versuchs leichter erregbar als sonst. Ein kurzfristiger Lobelineffekt ist bei der sehr raschen Resorption des Lobelins nicht auszuschließen. Im zweiten Versuch bleibt außer einem ganz vorübergehenden Verschwinden der typischen p. A. 16 und 26 Minuten nach der Injektion dieselbe dauernd bestehen. Das Kind ist in beiden Versuchen etwas unruhig, jedoch tritt die Unruhe relativ spät ein. Im ersten Versuch beginnt sie nach 15 Minuten, im zweiten nach 31 Minuten und hält dann an.

0,3 ccm. Die typische p. A. bleibt dauernd bestehen außer vorübergehend 40 und 53 Minuten nach der Injektion. Nach 36 Minuten wird das Kind stärker unruhig, aber wahrscheinlich endogen.

In allen diesen Versuchen fehlt die spezifische anregende Wirkung des Lobelins auf das Atemzentrum oder ist im besten Fall nur andeutungsweise vorhanden.

Zusammenfassung von Fall K.:

1. Beim leeren Stich tritt eine nur kurzdauernde Initialwirkung auf.
2. NaCl physiol. ruft einen etwas längeren Initialeffekt hervor.
3. Coramin: 0,05 ccm ruft keine oder nur kurzdauernde pharmakologische Wirkung hervor. Bei 0,1 ccm ist sie von ca. 8 Minuten Dauer. Optimale Wirkung tritt auf bei 0,2 ccm: langdauernde Wirkung ohne Nebenerscheinungen. Bei 0,3 ccm setzt die p. A. lange aus, es tritt aber starke motorische Unruhe auf.
4. Hexeton: 0,05 ccm ohne oder mit nur kurzfristiger Wirkung. Optimale Dosis 0,1 ccm mit einer Wirkungsdauer bis ca. 30 Minuten und Fehlen von Nebenerscheinungen. Bei 0,15 und 0,2 ccm starke Unruhe bei lang anhaltender Wirkung auf das Atemzentrum.
5. Bei Lobelin fehlt die Wirkung auf das Atemzentrum ganz oder ist nur andeutungsweise vorhanden. Möglicherweise kommt es zu einer Anregung der motorischen Zentren, wobei aber endogene Faktoren nicht ausgeschlossen werden können.

Tabelle II.

Versuche bei zwei Kindern mit NaCl physiol. und Coramin.

Fall L. U. K.

1. NaCl physiol. 0,2 ccm. Die p. A. setzt während 40 Minuten überhaupt nie aus.
2. Coramin. In allen Versuchen ist der durch die Injektion gesetzte primäre Effekt gering und von kurzer Dauer.

0,1 ccm. Im ersten Versuch hört zwischen der 9. und 24. Minute nach der Injektion die p. A. vorübergehend bei der 13. Minute wo typische p. A. und bei der 15. Minute wo atypische p. A. vorliegt auf. Die Dauer der Coraminwirkung, welche bis zur 25. Minute nach der Injektion anhält, ist für diese Dosis relativ lang im Vergleich zu Fall K. Im zweiten Versuch ist scheinbar gar keine Wirkung da. Vereinzelt Fehlen der p. A. bei 25 und 40 Min. ist bedeutungslos.

0,2 ccm. Wie aus Kurve 3 hervorgeht, ist die Wirkung auffallend gering und rasch vorübergehend. Zwischen 8. und 21. Minute tritt

leichte Unruhe auf, die in den Versuchen mit 0,1 ccm vollständig fehlt.

0,3 ccm. Hier ist, wie erwartet, die Wirkung sehr deutlich. Nur 7, 19 und 35 Minuten nach der Injektion tritt vorübergehend typische p. A. auf, sonst atypische oder sie fehlt ganz. In dieser Zeit zwischen 13. und 20. Minute besteht starke motorische Unruhe mit gehäuftem Singultus, in der übrigen Zeit ist das Kind etwas ruhiger.
Zusammenfassung von Fall L.:

Mit NaCl physiol. und einem Versuch mit 0,1 Coramin ist keine Wirkung festzustellen. Im zweiten Versuch mit 0,1 ccm Coramin setzt die p. A. auffällig langdauernd aus. Bei 0,2 ccm Coramin ist die Wirkung von kürzerer Dauer, die p. A. verschwindet nicht vollständig; dafür tritt leichte Unruhe auf. Diese Dosis ist durchschnittlich wahrscheinlich die optimale. Bei 0,3 ccm Coramin verschwindet die p. A. fast dauernd bis zu 45 Minuten, das Kind wird aber sehr stark unruhig. In dem einen Versuch mit 0,1 ccm Coramin liegen wohl endogene Reizfaktoren vor, welche die p. A. so lang zum Verschwinden gebracht haben.

Fall M. H. M.

1. **NaCl physiol. 0,2 ccm.** Dauernd typische p. A. außer vorübergehend nach 17 Minuten.

2. **Coramin. 0,1 ccm.** Zwischen 6. und 14. Minute ist die p. A. atypische oder fehlt, nachher ist sie dauernd vorhanden. Das Kind ist mehrmals etwas unruhig.

0,2 ccm. Bis zur 31. Minute ist die typische p. A. dauernd aufgehoben, es besteht atypische p. A. oder regelmäßige Atmung. Dauernd leichte Unruhe bis zur 27. Minute.

0,3 ccm. Bis 45 Minuten nach der Injektion fällt die typische p. A. völlig aus, außer bei der 24. Minute. An ihre Stelle tritt zwischen 15. und 20. Minute atypische p. A., sonst dauernd regelmäßige Atmung. Das Kind ist während des ganzen Versuchs leicht unruhig. Zwischen 24. und 35. Minute tritt etwas stärkere motorische Unruhe auf. Für dieses Kind ist die Dosis von 0,3 ccm Coramin optimal.

0,4 ccm. Bis zur 32. Minute fällt die typische p. A. aus. Meistens ist sie ersetzt durch nicht typische p. A. Bei 36. und 40. Minute je einmal typische p. A., dann wieder atypische. Nach der, bis zu einer Stunde anhaltenden Unruhe des Kindes, muß man zusammen mit dem Fehlen der typischen p. A. annehmen, daß das Coramin mindestens 50 Minuten wirkte. Die Unruhe setzte sofort nach dem Stich ein, verstärkte sich nach 12 Minuten etwas und wurde zwischen 21. und 26. Minute so stark, daß das Kind sich drehte und schrie. Nachher wurde es etwas ruhiger und war nach 45 Minuten fast ruhig.

Zusammenfassung von Fall M.:

Physiol. Kochsalzlösung hat keine Wirkung. Auf 0,1 ccm Coramin setzt die p. A. bis zu 14 Minuten aus, bei 0,2 ccm bis zu 31. Minute.

0,3 ccm bewirkt als in diesem Fall optimale Dosis Aussetzen der p. A. bis zu 45 Minuten unter Auftreten etwas stärkerer Erregung, während 0,4 ccm bis zur 50. Minute wirkt, begleitet von starker motorischer und psychischer Erregung des Kindes.

Tabelle III.

Fall N. E. O.

1. **NaCl physiol. 0,1 ccm.** Initialer Effekt bis zu 6 Minuten, darauf dauernd typische p. A., also kein Effekt.

2. **Coramin. 0,1 ccm.** Bis zur 8. Minute keine oder keine typische p. A. (initiale reflektorische Wirkung), nachher ist sie wieder dauernd vorhanden. Geringe Verlängerung des Initialeffektes, deshalb geringe spezifische Coraminwirkung wahrscheinlich.

0,2 ccm mit auffällig starker Wirkung. Nur bei der 20. Minute tritt ein einziges Mal typische p. A. auf, sonst ist sie atypisch oder fehlt. Damit parallel geht andauernd leichte Unruhe, die sofort nach der Injektion beginnt und sich zwischen 12. und 30. Minute verstärkt. Die Dosis ist für dieses Kind optimal.

0,3 ccm. Die Wirkung auf das Atemzentrum ist geringer als bei 0,2 ccm, die p. A. setzt schon nach 15 Minuten wieder ein. Nach 40 Minuten wird sie wieder atypisch, was wohl mit Coraminwirkung nichts mehr zu tun hat. Wie bei 0,2 ccm ist hier die Unruhe vom Moment der Injektion an dauernd vorhanden. Nach 13 Minuten wird das Kind stärker unruhig und schreit bis 40 Minuten mehrmals. Die atemanregende Wirkung ist gegenüber 0,2 ccm geringer, dafür ist die motorische und psychische Erregung viel stärker.

3. **Hexeton. 0,1 ccm.** Im ersten Versuch setzt die typische p. A. bis 34 Minuten nach erfolgter Injektion aus. Diese Wirkung ist außergewöhnlich lang, event. liegt teilweise eine endogene Ursache vor. Im zweiten Versuch fehlt die p. A. nur bis zur 13. Minute nach der Injektion. Also langer Initialeffekt, wahrscheinlich ohne resorptive Wirkung. In beiden Versuchen zeigte das Kind keine Unruhe.

0,2 ccm. Die spezifische Wirkung beginnt im ersten Versuch nach 12 Minuten und ist spätestens nach 28 Minuten zu Ende. Bei der 37. und 40. Minute könnte eine Nachwirkung des Hexetons vorliegen. Im zweiten Versuch ist nach dem Initialeffekt bis zur 36. Minute kein Einfluß auf die typische p. A. zu konstatieren, erst dann verschwindet sie. Eine so spät einsetzende Hexetonwirkung ist wenig

wahrscheinlich. Im ersten Versuch trat, parallel zum Verschwinden der typischen p. A., zwischen 8. und 20. Minute nach der Injektion leichte Unruhe auf, die im zweiten Versuch ganz fehlte.

0,25 ccm. Nach der Injektion bleibt die p. A. dauernd weg.

0,3 ccm. In diesem Versuch tritt die typische p. A. nach 12. und 14. Minute wieder auf; im weiteren Verlauf wird sie bis zur 20. Minute durch atypische p. A. ersetzt. Dann tritt sie erneut zweimal bis zur 30. Minute auf, fällt dann aber vollständig aus. Die Wirkung auf das Atemzentrum dringt trotz der relativ hohen Dosis nicht dauernd durch. Das Kind ist während des Fehlens der typischen p. A. etwas unruhig.

0,4 ccm. Die Wirkung tritt erst nach 24 Minuten auf, sie hält dann aber dauernd an. Tatsache ist, daß das Hexeton weniger schnell resorbiert wird als Coramin und Lobelin. Jedoch ist die Dauer von 25 Minuten bis zum Wirkungseintritt ungewöhnlich lang. Das Kind ist während des ganzen Versuchs ruhig. Die Beurteilung dieses Versuchs ist schwierig und muß offen gelassen werden.

0,5 ccm. An den ersten Effekt schließt sich sofort die Hexetonwirkung an und bleibt bis zum Schluß des Versuchs nach 60 Minuten bestehen. Das Kind ist zwischen 10. und 15. Min. nur leicht unruhig.

Das Hexeton übt auf dieses Kind einen relativ geringen Einfluß aus und zwar sowohl auf das Atemzentrum als auch auf die motorischen Zentren. Selbst bei 0,5 ccm reagiert das Kind nicht mit starker Unruhe. Die Annahme einer relativen Unempfindlichkeit dieses Kindes dem Hexeton gegenüber scheint gerechtfertigt zu sein.

Zusammenfassung von Fall N.:

Nach NaCl physiol. erhalten wir den erwarteten Initialeffekt. Coramin 0,1 ccm erzeugt geringe oder keine resorptive Wirkung. Bei 0,2 ccm tritt langdauernde Wirkung mit leichter bis mittelstarker Erregung auf. 0,3 ccm macht geringe Änderung des Atemtypus, begleitet von starker Erregung. Das Optimum für Coramin liegt für dieses Kind bei 0,2 ccm. Hexeton übt auf dieses Kind einen geringen Einfluß aus: bei 0,1 ccm beobachten wir verschieden lange Ausfallszeiten der p. A., 13 Minuten im ersten, 34 Minuten im zweiten Versuch. 0,2 ccm ist in einem Versuch wirkungslos, im andern hält die regelmäßige Atmung bis zur 22. Minute an. 0,25 ccm erzeugt langdauernde Wirkung. Bei 0,3 ccm finden wir eine geringe und unregelmäßige Beeinflussung des Atemtypus, während bei 0,4 ccm spät einsetzende, langanhaltende Wirkung eintritt. Bei 0,5 ccm verschwindet typische p. A. dauernd. In keinem Versuch tritt eine stärkere motorische Unruhe auf. Wir finden also bei diesem Kind eine relative Unempfindlichkeit gegenüber Hexeton.

Fall O. S. Sch.

Dieser Säugling ist zu Beginn der Versuche 8 Wochen alt. Die p. A. ist bereits im Verschwinden. Das zeigt sich am häufigen spontanen Aussetzen der p. A., was die Beurteilung der pharmakologischen Wirkung erschwert.

1. NaCl physiol. 0,2 ccm. In dieser Kurve fällt die p. A. im Beginn bis zur 10. Minute aus, was einer etwas verlängerten initialen Reizwirkung entspricht. Die typische p. A. fehlt aber auch nach der 20. und später nach der 40. Minute wieder. Die Kurve verhält sich also nicht so typisch wie bei den andern Kindern, was auf das spontane Wegbleiben der p. A. zurückzuführen ist.

2. Lobelin. 0,1—0,5 ccm der schwachen Dosierung. Einzig bei 0,5 ccm (=1,5 mg) ist eine eindeutige, langanhaltende Wirkung festzustellen. In allen andern Fällen tritt die typische p. A. zwischen 10. und 16. Minute nach der Injektion wieder auf. Dieser verlängerte Initialeffekt birgt sehr wahrscheinlich kurzfristige Lobelinwirkung in sich, da die Lobelininjektion wenig schmerzhaft und die Resorptionszeit sehr kurz ist. Jedenfalls bleiben aber selbst in diesem Versuch 0,1—0,4 ccm Lobelin (= 0,3—1,2 mg) unerschwellig, und erst bei Injektion von 0,5 ccm (= 1,5 mg) kommt eine schwache Wirkung zustande.

Fall P. D. G.

1. Hexeton. 0,1 ccm. Nach 15. 27 und 35 Minuten tritt vorübergehend atypische p. A. auf; sonst bleibt die typische p. A. bestehen. Eine Resorptivwirkung ist unwahrscheinlich.

0,2 ccm. Zwischen der 10. und 22. Minute nach der Injektion hört die typische p. A. auf. Im Gegensatz zu Fall K verursacht diese Dosis nur eine geringe Anregung des Atemzentrums.

0,3 ccm. Von der 11. Minute nach der Injektion an besteht atypische p. A. mit Ausnahme des 16. Minutenwertes, wo die p. A. typisch ist. Zwischen der 5. und 20. Minute ist dauernd leichte Unruhe vorhanden. Wir finden hier erwartungsgemäß eine langanhaltende Wirkung auf das Atemzentrum, wobei es allerdings nicht zu regelmäßiger, sondern nur zu atypischer p. A. kommt.

Zusammenfassung der Versuchsgruppe III.:

In den vier Versuchen mit physiol. Kochsalzlösung tritt der initiale, injektionsbedingte Reizeffekt in jedem Fall auf. Seine Dauer schwankt zwischen 2 und 10 Minuten. In einem einzigen Versuch tritt später nochmals atypische p. A. auf; sonst fehlt ein zweiter Effekt immer.

Bei **Coramin** liegt die optimale Dosis bei 0.2 ccm in 3, und bei 0,3 ccm in 1 Fall. Bei dieser Dosierung weist das Kind langanhaltende Atemanregung mit Wegfall der typischen p. A. auf, ohne daß Nebenerscheinungen im Sinne psychischer oder motorischer Unruhe wie bei der nächst höheren Dosis auftreten.

Beim **Hexeton** sind die Ergebnisse weniger einheitlich. Im Falle K liegt das Optimum bei 0.1 ccm; bei höheren Dosen tritt sofort starke motorische Erregung auf. Im Fall N erträgt das Kind bis zu 0,5 ccm und im Fall P bis zu 0.3 ccm ohne Nebenerscheinungen, aber auch ohne besonders starke Atemanregung. Diese Säuglinge sprechen ungleich und weniger gut auf das Hexeton als auf das Coramin an.

Lobelin hat in niedrigen Dosen keine Wirkung. In einem Fall tritt sie bei 1.5 mg auf, nachdem sie bis 1.2 mg fehlte, im andern Fall ist bei Dosen von 0.3—0.9 mg gar kein Effekt festzustellen.

Bei drei Kindern versuchten wir festzustellen, ob bei intramuskulärer Applikation die Wirkung auf die Atmung rascher eintritt als bei subcutaner Injektion. Die Versuche fielen nicht eindeutig aus, indem das Sistieren der p. A. bei beiden Injektionsarten etwa gleichzeitig eintrat.

In zwei weiteren Versuchen wurde die Stichstelle mit 0.2-0.3 ccm Procain einige Minuten vor der Injektion des Analepricums und zwar von 0.3 ccm Hexeton lokal anästhetisch gemacht. Doch auch dieser Versuch fiel hinsichtlich Verkürzung der Initialwirkung negativ aus.

Zusammenfassung.

Es wird bei 14 lebensschwachen Frühgeburten die Wirkung der drei Analeptica Coramin, Hexeton und Lobelin auf das Atemzentrum geprüft.

Zunächst werden die physiologischen Grundlagen der periodischen Atmung und der asphyktischen Anfällen auf Grund der Literatur abgeklärt, die beide auf einer Unreife des Atemzentrums beruhen. Dann werden die Versuchsanordnung und die Fehlerquellen, bedingt durch die Apparatur und die Eigenart des Säuglings untersucht.

Die Versuche umfassen drei Gruppen: in den ersten zwei kommen Frühgeburten mit vorwiegend regelmäßiger Atmung zum Versuch. Deren Atemkurven werden ausgewertet hinsichtlich Frequenz, Amplitude und Produkt der beiden Atemprodukt. In der ersten Gruppe wird nur Coramin verwendet, in der zweiten Coramin, Hexeton und physiologische Kochsalzlösung. In der dritten Gruppe handelt es sich um Frühgeburten mit periodischer Atmung.

In jedem Fall finden wir eine zweizeitige Anregung des Atemzentrums: ein Initialeffekt kurz nach der Injektion als die unspezifische Anregung des Atemzentrums durch einen subcorticalen Reflex, der durch den Injektionsstich ausgelöst wird. Die zweite Anregung tritt nach kurzem Intervall auf, es ist die spezifische, durch das Analepticum bedingte Wirkung.

In der ersten Versuchsgruppe wird den Frühgeburten mit regelmäßiger Atmung Coramin 0.05–0.7 ccm intramuskulär verabfolgt. Es zeigt sich eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung parallel zur Steigerung der injizierten Coraminmenge. Überdosierung tritt als motorische Unruhe, Singultus und Schreien auf und zwar in ca. gleich vielen Versuchen von 0.3 ccm und von 0.4 ccm Coramin an aufwärts.

In der zweiten Versuchsgruppe wird die Gegenüberstellung der zwei Analeptica Hexeton und Coramin und der physiologischen NaCl vorgenommen. Es tritt kein deutlicher Unterschied auf zwischen Hexeton und Coramin: hingegen kann festgestellt werden, daß die physiologische NaCl auf das Atemzentrum keinen Einfluß ausübt.

In der dritten Gruppe werden ausschließlich lebensschwache Frühgeburten mit periodischer Atmung zum Versuch genommen. Die Wirkung der Analeptica zeigt sich im Auftreten der regelmäßigen,

resp. im Verschwinden der periodischen Atmung. Bei Verwendung des Coramins liegt das Optimum bei 0,2 ccm, vereinzelt bei 0,3 ccm. Beim Hexeton ist das Ergebnis nicht so einheitlich. Neben einem Fall mit sicherem Optimum bei 0,1 ccm scheint in einem andern die optimale Wirkung über 0,3 ccm und in einem dritten sogar über 0,5 ccm erst einzutreten.

Bei den verwendeten Lobelindosen von 0,3—1,5 mg bei zwei Kindern tritt nur in einem Fall bei der höchsten Dosis von 1,5 mg eine deutliche Wirkung in Erscheinung.

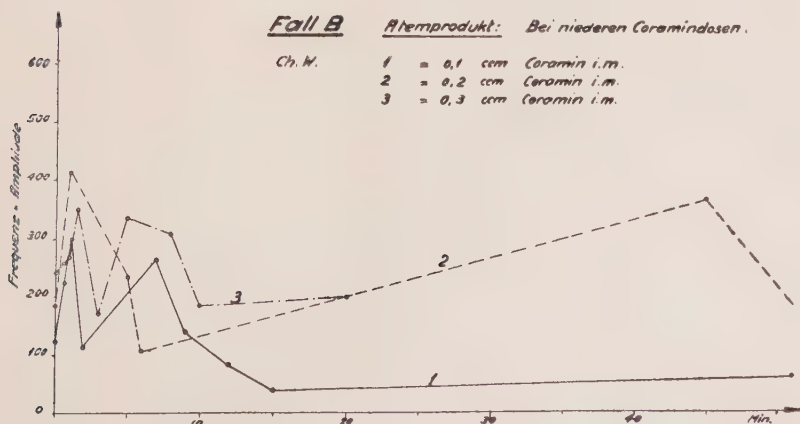
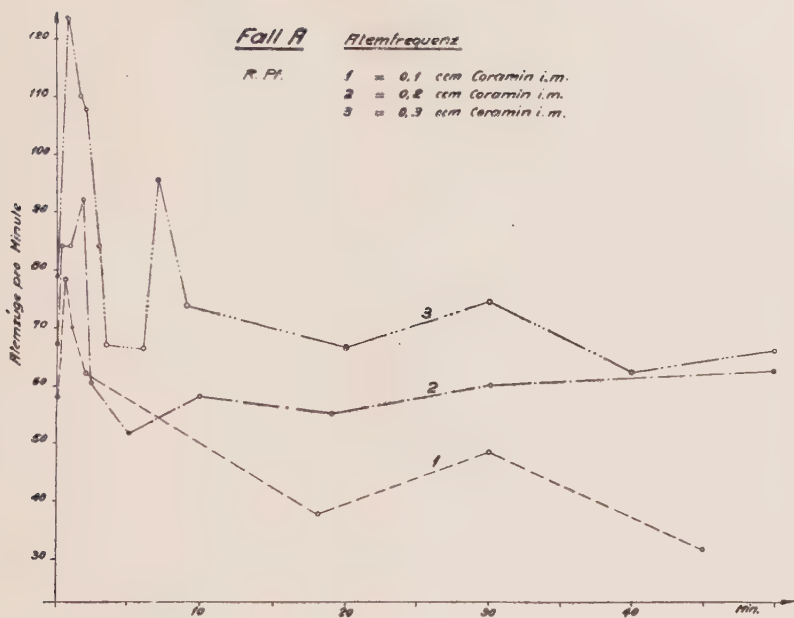
Literaturverzeichnis.

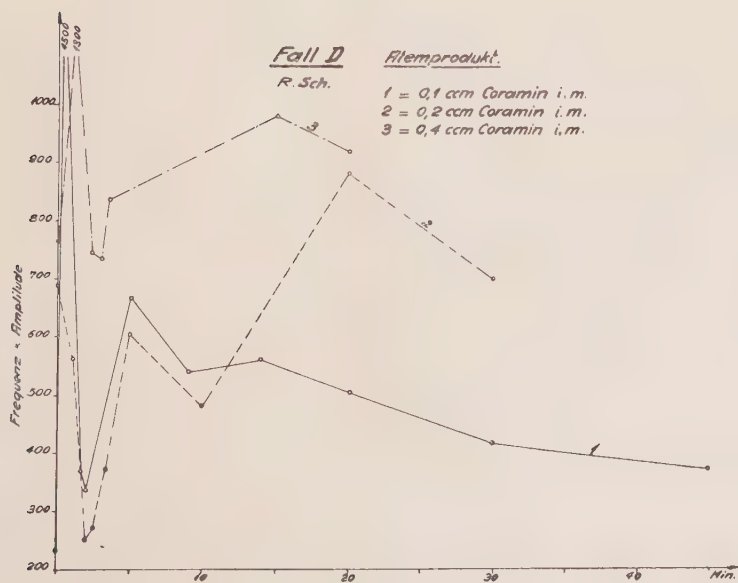
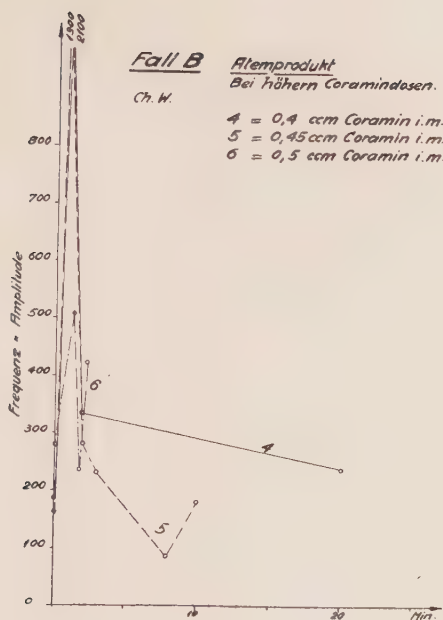
- Abderhalden E. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abtl. V. Methoden zum Studium der Funktionen der einzelnen Organe des tierischen Organismus. Teil 4, II. Funktionen des Kreislauf- und Atmungsapparates.
- Eckstein A. und E. Rominger: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Atmung. I. Mitteilung: Die Atmung des Säuglings. Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 28, H. 1, S. 1—37 (1921).
II. Mitteilung: Beobachtung über die Wirkung des krystallis. Lobelins auf das Atemzentrum. Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 28, H. 2/4 S. 218—242. (1921).
- Fecht K. E. Prophylaktische Cardiazolgaben zur Verhütung der kindlichen Asphyxie nach Thymophysin. Zbl. Gynäk. 1933, S. 2205—2206.
- Fiegel Lucie: Über die Anwendung von Lobelin in der Säuglingsheilkunde nebst Bemerkung über den Verlauf von Grippe bei Säuglingen in den ersten Lebenswochen. Fortschr. d. Ther. Jg. 2, H. 12, S. 392—394 (1926).
- Fuhry E.: Über die Atemfrequenz bei Frühgeburten. Kinderärztliche Praxis 6, S. 258—261 (1935).
- Gesellschaft für Chem. Industrie in Basel: Coramin „Ciba“, experimentelle Ergebnisse, klinische Erfahrungen.
- Glosh N. N.: On the use of adrenalin in white asphyxia of the newly born. Indian med. gaz. Bd. 59, No. 6, S. 309—810 (1924).
- Haune W. H.: Klinische Erfahrungen mit Neospiran in der Asphyxiebehandlung Neugeborener. Dtsch. med. W. schr. 1937 II, S. 1949—1950.
- Herzfeld Lili E.: Über die Coffeinwirkung im Säuglingsalter. Monatsschrift für Kinderheilkunde. Bd. 27, H. I, S. 41—49 (1923)
- Hess W. R.: Die Regulierung der Atmung. G. Thieme Verlag, Leipzig. (1931).
- Hoffmann: Über die Aktivierung der pflegerischen und therapeutischen Bemühungen bei apnoischen und asphyktischen Anfällen. Kinderärztliche Praxis 8, S. 510—515 (1937).
- Home R.: Anwendung von Coramin bei Säuglingsasphyxien. Münch. med. Wochenschrift 1935 I, S. 823.
- Kramár E.: Untersuchungen zur Pharmakologie und Pharmakodynamie des Kindesalters. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 102, S. 153—164 (1934).
- Lang O.: Über eine Nebenwirkung von Lobelin Ingelheim. Zentralblatt für Gynäkol. Jg. 49, No. 33, S. 1953—1955 (1925).

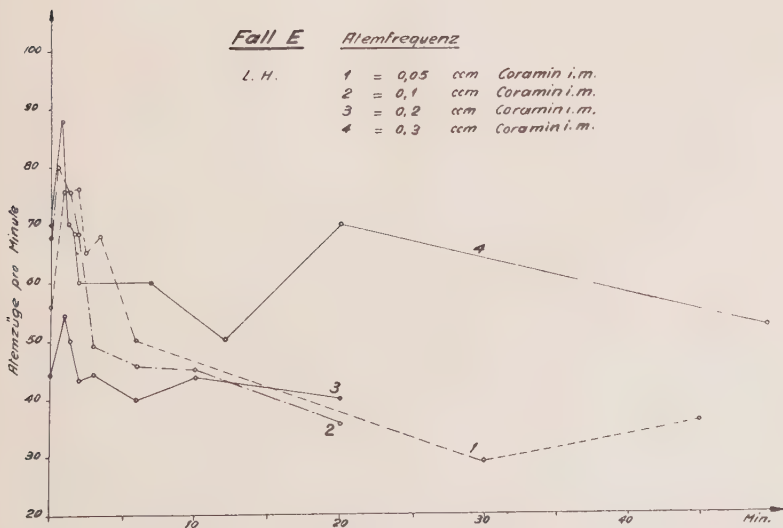
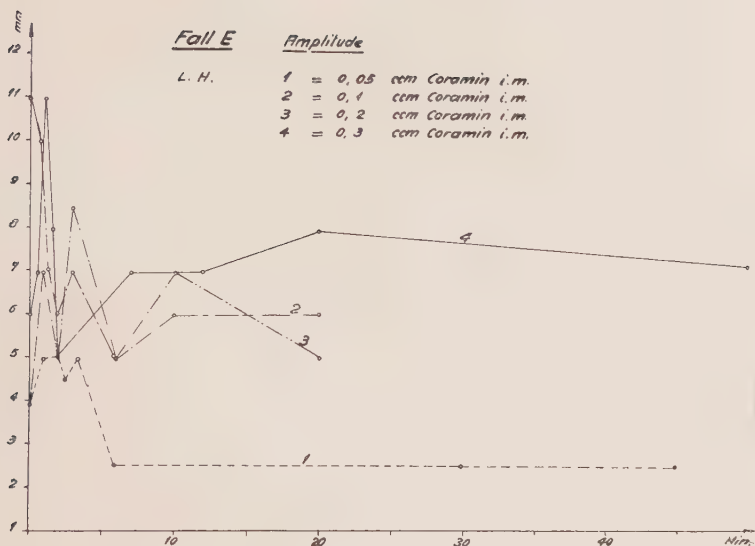
- Mikulicz-Radecki F. v.: Intracardiale Adrenalininjektion und subcutane Lobelininjektion zur Bekämpfung der Asphyxia pall. bei Neugeborenen. Zentralblatt für Gynäk. Jg. 46, No. 39, S. 1574—1579 (1922).
- Miltner Th. v.: Lobelin bei Asphyxie der Neugeborenen. Monatschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd. 62, H. 1/2, S. 60—68 (1925).
- Peiper A.: Unreife und Lebensschwäche. Verlag Georg Thieme, Leipzig (1937).
- idem. Die apnoischen Anfälle. Jb. Kinderheilkunde 123, S. 129 (1929).
- idem. Der Zerfall des Atemzentrums im Tierversuch. Jb. für Kinderheilkunde 87 S. 37 (1941).
- Puppel E.: Die Asphyxie der Neugeborenen und ihre Therapie. Med. Welt 1942, S. 129—131.
- Wackenfelt S. v.: Intracardiale Adrenalininjektion als Hilfsmittel bei der Wiederbelebung scheinototer Neugeborener. Svenka läkartidningen. Jg. 22, No. 41, S. 1153—1164 (1925).
- Wieland H. und R. Mayer: Pharmakolog. Untersuchungen am Atemzentrum II. Beeinflussung der narkotis. und morphinis. Atemzentrums durch Lobelin und zwei weitere Lobeliaalkaloide. Arch. für exp. Pathologie und Pharmakologie Bd. 92, H. 46, S. 195—230 (1922).

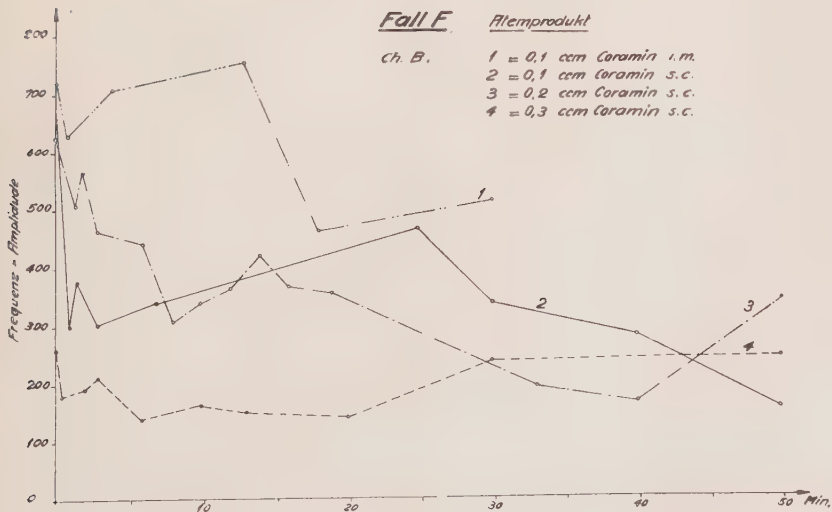
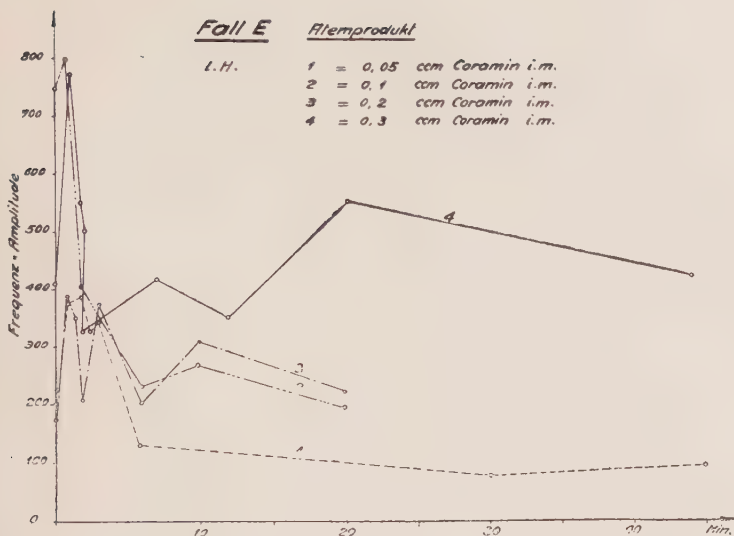
Anhang

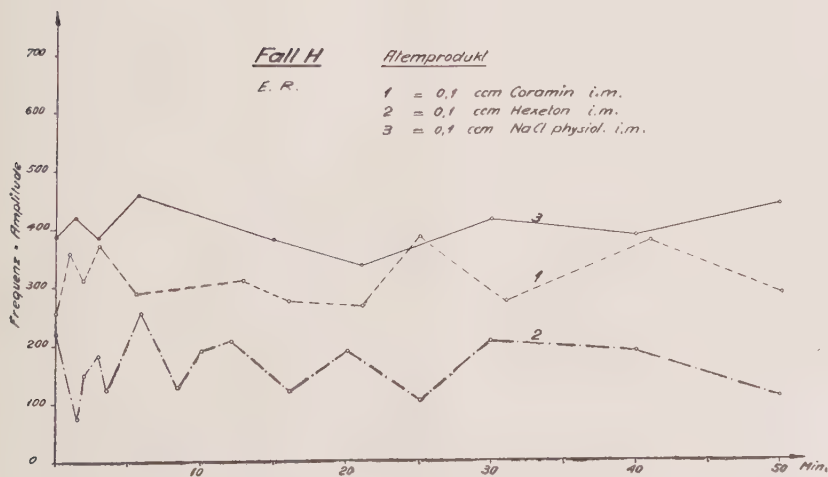
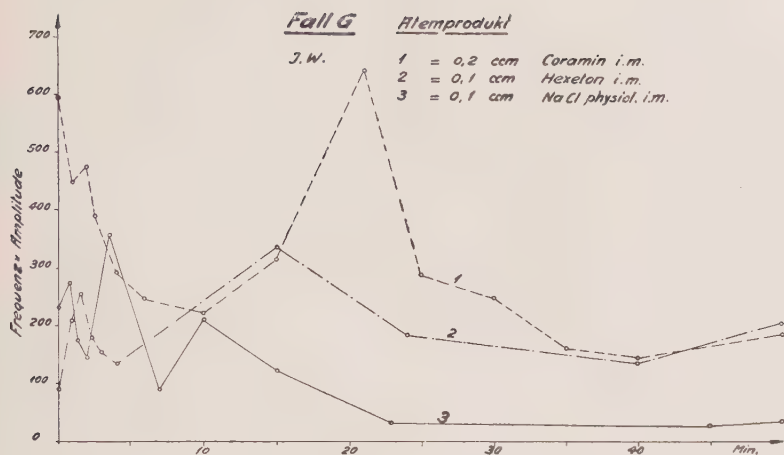
Kurven und Tabellen.











Fall J

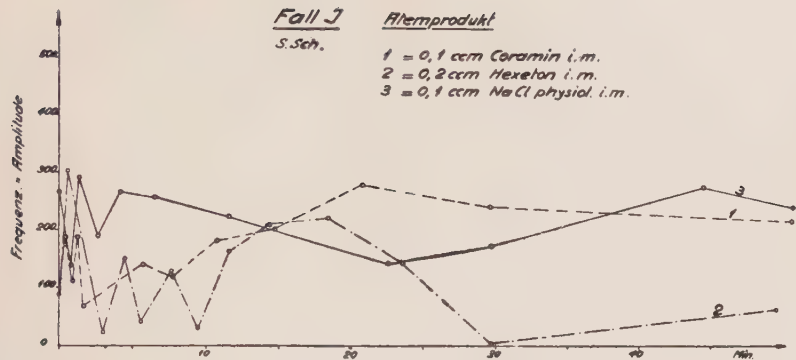
S. Sch.

Reizprodukt

1 = 0,1 ccm Coramin i.m.

2 = 0,2 ccm Hexeton i.m.

3 = 0,1 ccm NaCl physiol. i.m.



Fall K. Kind R. K.

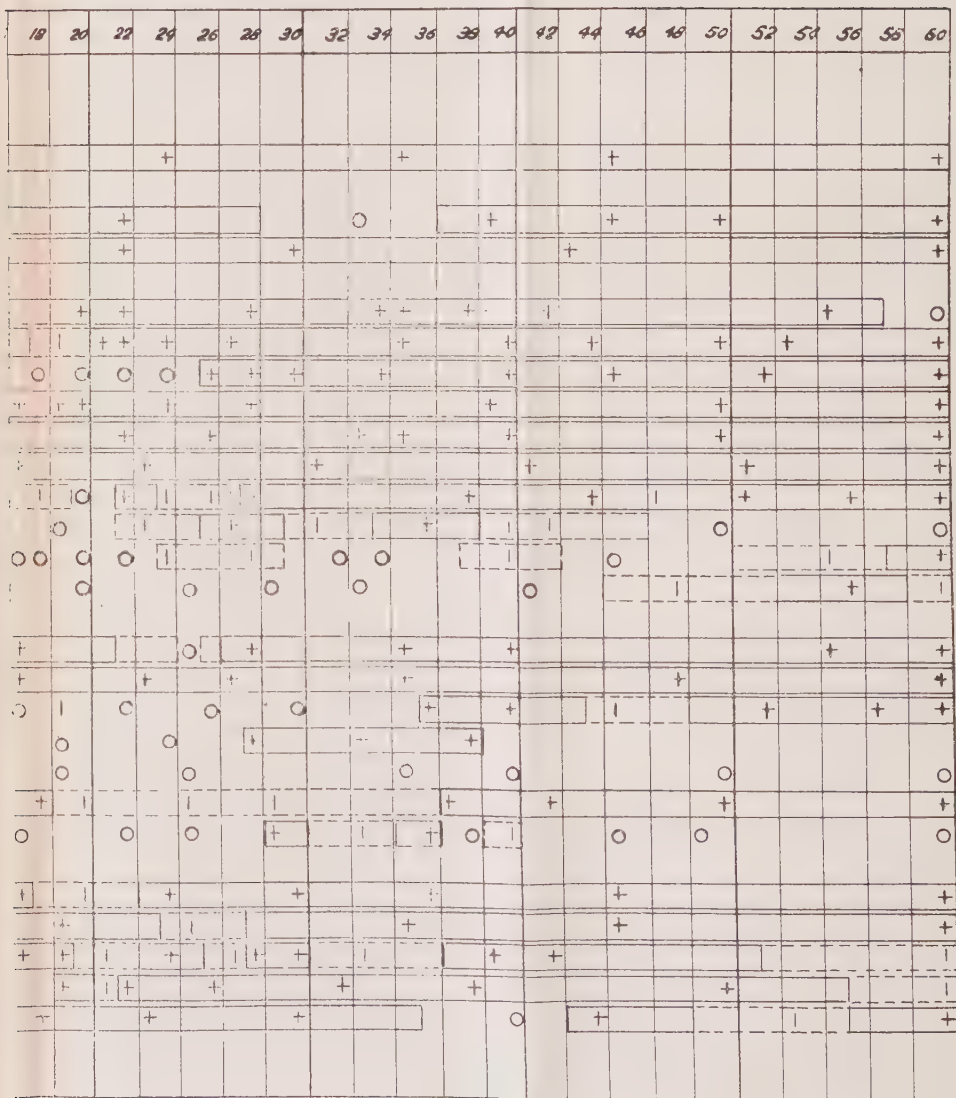
0,1 cem Coramin intramuskulär.

Ko = Atmung vor der Injektion, periodisch. Die Zahlen entsprechen der Zeit in Minuten nach der Injektion. Der Initialeffekt fehlt in dieser Kurve, dafür ist die Coraminwirkung deutlich sichtbar als regelmässige Atmung zwischen 16 und 24 Minuten.

		abgelesene Werte											
		+ typische periodische Atmung			atypische " "			O keine " "					
Minuten nach der Injektion		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
<u>Fall K. R. K.</u>													
<u>leerer Stich</u>		+	+	+	O	+	+	+					+
<u>NaCl physiolog.</u>		+	+			+		+					+
0,1 cem			O	O	O	+			+				
0,1 cem													
<u>Coramin</u>													
0,05 cem			O	O	O	+	+		+				+
0,05 cem		O	+			+	+	O	+			O	+
0,1 cem		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	O
0,1 cem				O	O								
0,15 cem		O		O	+		+						+
0,15 cem		O	O	O	O		O	O	+	+			
0,2 cem			+		O	+	O		+				+
0,2 cem		O		+	O	+	+			O		O	
0,3 cem		O	O		O	+	+		+	+		+	
0,3 cem					O	O	+	O				+	
<u>Hexelon</u>													
0,05 cem		O	O					O	+				
0,05 cem		O	O	O	O	O			+				
0,1 cem		+	+	+	O		+	+	+	+	+	+	
0,1 cem			O	O	O	O				O			
0,15 cem				O			O					O	
0,2 cem		O	O	O	O		O	O					
0,2 cem		O	O			O	O		O			O	
<u>Lobelin</u>													
0,1 cem		+	+	+	+			+					
0,15 cem		+		+	+	+	+		+			+	
0,2 cem		O	O	O	O	O		+		+	+	+	
0,2 cem		+	+	+	+	+		O	+		+		O
0,3 cem		+	+	+	+	+	+		+		+	+	

beobachtete Werte

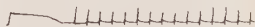
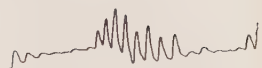
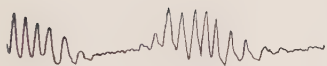
	typische	periodische	Atmung
☒	atypische	"	"
☐	keine	"	"



Minuten nach der Injektion	2	4	6	8	10	12	14	16
<u>Fall N E.O.</u>								
<u>NaCl physiolog.</u>								
0,1 ccm	+			○	+	+	+	
<u>Coramin</u>								
0,1 ccm	○		○	○		+	+	
0,2 ccm	○	○	○		○			○
0,3 ccm		○	○	+	○	○	+	
<u>Hexelon</u>								
0,1 ccm	○	+		+	+			
0,1 ccm	○			○		○		+
0,2 ccm			+	+			○	
0,2 ccm	○	○	+	+	+	+	+	+
0,25 ccm	○		+	○	○		○	
0,3 ccm	○	○	○			+	+	
0,4 ccm			○	+	+	+		
0,5 ccm			○		○		○	
<u>Fall O S. Sch.</u>								
<u>NaCl physiolog.</u>								
0,2 ccm	○		+			○	+	+
<u>Lobelin</u>								
0,1 ccm	+		○		○	○	○	+
0,2 ccm	○	○	○	○	○		+	+
0,3 ccm		○	+	○		+	+	+
0,4 ccm		○		+			+	+
0,5 ccm	○	○	○	○	○	○		
<u>Fall P D.G.</u>								
<u>Hexelon</u>								
0,1 ccm			+	+		+		+
0,2 ccm	+			+	+			○
0,3 ccm	+	+	+	+				+

KO...

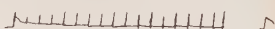
3/4'



2'

9'

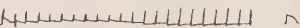
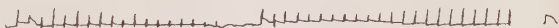
17'



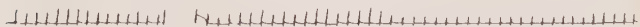
22'

24'

26'

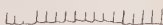


34'



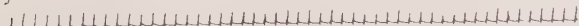
45'

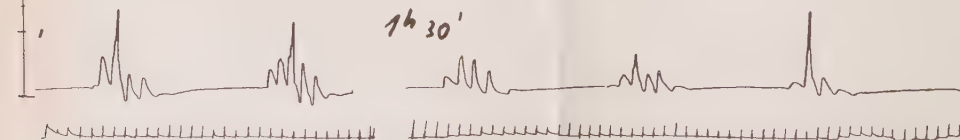
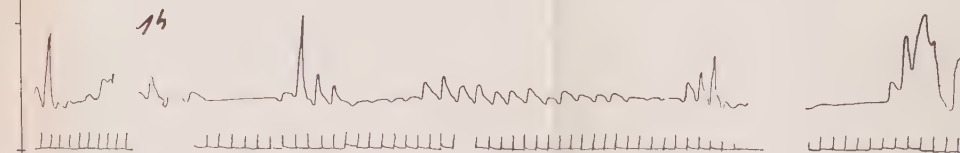
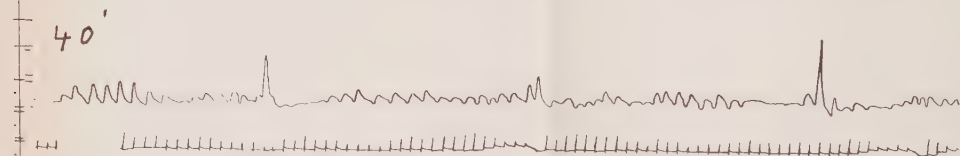
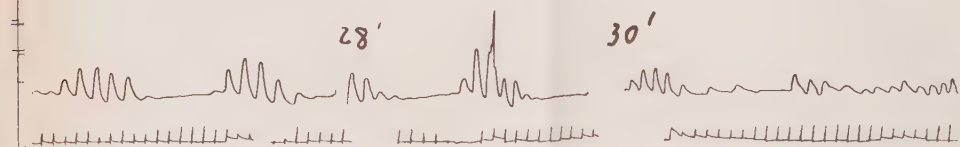
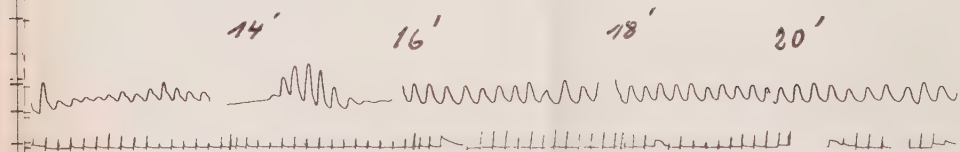
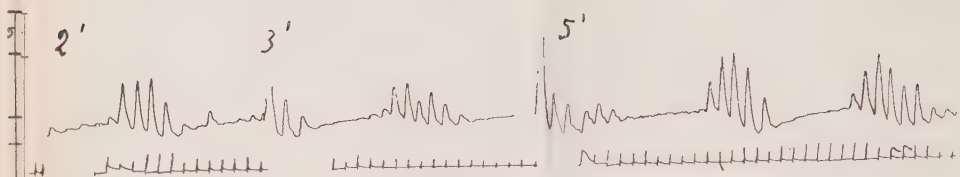
52'



1 1/10'

1 1/20





Curriculum vitae.

Am 25. März 1920 wurde ich in Wetzikon geboren. Primar- und Sekundarschule besuchte ich hier. 1935 trat ich ins Gymnasium in Winterthur ein und bestand daselbst 1938 die Maturität. Nach einem halben Jahr Welschlandaufenthalt begann ich 1939 das Medizinstudium an der Universität in Zürich. Hier bestand ich das Staatsexamen im Herbst 1945. Nachher war ich mehrmals in Beringen (Kt. Schaffhausen) als Vertreterin von Herrn Dr. med. Zimmermann und in Wetzikon als Vertreterin von Herrn Dr. med. Müller tätig. Juli bis September 1946 arbeitete ich als Assistenzarzt-Stellvertreterin im Bezirksspital Herisau (Kt. Appenzell), wo ich seit Anfangs April 1947 als reguläre Assistentin tätig bin.

